

KATAMNESTISCHE ERHEBUNGEN ÜBER DIE

VERLAUFSWEISE DES MELANOMS

VON

BÄRBEL PFANNENSCHMIDT-CUGIER

1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554812_0046

KATAMNESTISCHE ERHEBUNGEN ÜBER DIE

VERLAUFSWEISE DES MELANOMS

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

vorgelegt von

BÄRBEL PFANNENSCHMIDT-CUGIER

aus Cottbus

MAINZ 1965

Dekan: Professor Dr. Borneff
Referent: Professor Dr. G.W. Korting
Tag der mündl. Prüfung: 17. Mai 1966



Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst Mainz

Das maligne Melanom (m.M.), dem in letzter Zeit von verschiedener Seite her verstärkte Aufmerksamkeit gewidmet wird, hat trotz bedeutender Fortschritte unserer Kenntnisse über die Pigmentnaevi (z.B.: Biochemie der Melanogenese, Histogenese, Identifizierung des melanotropen Hormons usw.) noch immer einen grausigen Aspekt. Die anscheinend zunehmende Häufung an malignen Melanomen in den letzten Jahren und damit die verantwortungsvolle Entscheidung, die jeder Arzt in kürzester Zeit für solche Patienten treffen muß, verpflichtet zur Auswertung jedes diesbezüglichen, wenn auch kleinen Beobachtungsgutes.

Die Absicht der vorliegenden Arbeit ist deshalb in erster Linie bestimmt von dem Gedanken, einen Beitrag zu diesem bedrückend ernsten Problem zu leisten, wobei anhand des Krankengutes der Mainzer Universitätsklinik aus den Jahren 1958 bis 1963 über Erfahrungen makroskopischer und mikroskopischer Art, die klinische Behandlung, den Verlauf und die Metastasierungsweise der m.M. berichtet werden soll.

Zuvor verlangt aber eine solche Arbeit die Diskussion grundsätzlicher Meinungen zum Melanomproblem anhand der neueren Fachliteratur.

Vorangestellt seien die am häufigsten gebrauchten Synonyme für das maligne Melanom:

Naevo-Carcinom	(franz. Schule)
Melanosarkom und Melanocarcinom	(VIRCHOW)
Carcinoma melanodes	(J. MÜLLER)
Melanosis	(LAENNEC)
Chromatophorom	(RIBBERT)
Melanocytoblastom	(LUBARSCH)
Melanomalignom	(MIESCHER)

Eine umfassende Definition dieser Tumor-Art ist ebenfalls nicht allen Autoren gerecht zu geben.

Mit P. MASSON können wir das maligne Melanom als eine bösartige Geschwulst bezeichnen, deren Parenchym aus Melanoblasten besteht.

DELACRÉTAZ und JÄGER definieren das maligne Melanom als Tumor, der von pigmentbildenden Zellen abstammt und dessen Entwicklung maligne verläuft.

Dabei liegt die Betonung hier ausdrücklich auf "malignem Verlauf", da der Begriff Melanom von vielen Autoren für andere Tumoren verwendet wird, die ebenfalls die Fähigkeit haben, Melanin zu bilden.

Noch in der letzten Auflage des DARIERSchen Lehrbuches finden wir die Unterscheidung zwischen Melanocarcinom und mesenchymalem Melanosarkom. (BLOCH und DARIER). Diese Geschwülste sollten ihren Ausgangspunkt in den mesenchymalen Melanoblasten der Mongolenflecken und der blauen Naevi haben. Das wären dann blaue Naevi, die an Größe zunehmen und die sich in ein sogenanntes Naevocarcinom umwandeln. Die Begründung ist wahrscheinlich in der Cancerisierung einiger naevoepithelialer Zellnester, die die blauen Naevi begleiten, zu suchen.

(Im allgemeinen sind die blauen Naevi als klinisch benigne anzusehen. Doch ist in diesem Zusammenhang erwähnenswert, daß in letzter Zeit J.HERZBERG über eine bösartige, metastasierende Verlaufsweise des blauen Naevus berichtet hat.)

Zu der oben angeführten Definition betonen GANS und STEIGLEDER, daß diese Formulierung heute an Gültigkeit verloren hat und beinahe ausschließlich in ophthalmologischen Kreisen verwendet wird. Das entspricht der ursprünglichen Auffassung DARIERS, daß gewisse Melanome, die von der Choriodea ausgehen, seiner Beschreibung der Melanosarkome gleichzusetzen sind.

So ist nur mangels einer besseren Bezeichnung DARIERS Begriff "Melanosarkom" aus dem Jahre 1925 beibehalten worden. Mutterboden ist also der blaue Naevus (JADASSOHN - TIÈCHE), der dem Mongolenfleck ähnelt und sich histologisch von dem pigmentierten Naevuszellnaevus (NZN) grundsätzlich unterscheidet.

Die malignen Melanome stehen in histogenetischer Hinsicht den Naevuszellnaevi nahe.

KREIBICH unterscheidet von vornherein diese beiden Gebilde, da er an zwei Formen der Epithelabtropfung glaubt. Er vermutet eine gutartige beim Naevuszellnaevus und eine maligne beim malignen Melanom.

Nach MIESCHER stellt der NZN die adenomatöse, das Melanom die bösartige Wucherung eines in seiner Wesensart spezifischen Wachstums dar.

Wir möchten an dieser Stelle, da diese Fragen nicht immer durch Tatsachen zu beweisen sind, jedoch zum vollen Verständnis erforderlich scheinen, kurz an die allgemeinen Charakteristika der Naevuszellnaevi erinnern.

Wir brauchen dabei nicht detailliert auf die drei Einteilungsformen: Junktions-, Compound- und intradermaler Naevus einzugehen, da ihre Abgrenzung, Klinik und Histologie heute schon als allgemein bekannt vorausgesetzt werden können. Unbeachtet in diesem Zusammenhang können wir auch die Beschreibung des ALLEN-SPITZschen Naevus (juveniles Melanom) und JADASSOHN-TIÈCHEs blauen Naevus lassen, da sie nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit der malignen Entartung stehen.

Man betrachtet den Junktionsnaevus allgemein als den von den drei genannten NZN-Formen, vornehmlich oder zumeist maligner Potenz befähigten Naevus, aber die Klinik widerspricht bisweilen durch Tatsachen dieser Auffassung.

Am häufigsten sind bei Kindern die NZN vom Junktionsstyp (STEGMAIER und MONTGOMERY), und höchst selten sehen wir maligne Melanome vor der Pubertät.

Diese Tatsache wirft die Frage nach dem Einfluß des innersekretorischen Status für die Entstehung, Umwandlung und Steuerung dieser Sonderform der Geschwulstpathologie auf.

Die Ausgangsbasis für die Entstehung eines malignen Melanoms ist verschieden. Wir unterscheiden im wesentlichen drei Möglichkeiten:

So erstens die Umwandlung eines NZN in ein malignes Melanom, z.B. durch offensichtliche traumatische Einflüsse wie Reibung, Quetschung, Scheuern, Stoß, Insektenstiche u.a.

GERTLER vertritt hierzu die Meinung, daß ein einmaliges Trauma niemals zur malignen Entartung eines bestehenden Naevuszellnaevus führen kann. Auch BÜNGELER, KERIN, BUCCALOSSO und WINDEYER lehnen das Trauma als auslösende Ursache der Umwandlung eines NZN in ein malignes Melanom ab. Besonders BÜNGELER behauptet, daß bereits vor der Irritation die maligne Komponente vorhanden gewesen sein muß. Im gleichen Sinne vermutet GRAFFI labile "Ruhezellen" im Naevuszellnaevus, die durch unspezifische Reize entarten können.

Jedoch sind die Autoren, die die Umwandlung eines ruhenden NZN in ein malignes Melanom bejahen, weit in der Überzahl (REITMANN, EICHHORN, HELLRIGEL, DUPERRAT, HESS, HERGARTEN u.a.).

Die Probeexzision wird heute nahezu einheitlich abgelehnt. Ausnahmen machen SCHUERMANN, BECKER, SACHS, PIERSEN, SCHWARZ.

Auch KORTING nimmt den unvermeidlichen Unsicherheitsfaktor, wie er in der klinischen Diagnostik auftritt, im Interesse des Patienten in Kauf, wenn er sich zur Exzision weit im Gesunden entschließt.

Im Zusammenhang mit einer gewissen klinischen Unzulänglichkeit in der Diagnostik, sei auch die andere Seite, die keineswegs in allen Fällen sichere histologische Diagnose bei der Unterscheidung von Naevuszellnaevus, malignem Melanom und anderen Tumoren erwähnt.

NETTER, GREIFELT, NOSKO, TAPPEINER, SCHIRREN, POPPE, HERGARTEN und MÜLLER-MINY belegen eine große Zahl histologischer Fehldiagnosen. In letzter Zeit berichten DEGOS sowie SZODERAY mit eigenen Fällen über ganz ungewöhnliche, dabei alarmierende Melanomentwicklungen aus histologisch unverdächtigem NZN-Substrat ruhenden Charakters, mit foudroyantem metastasierendem Verlauf.

Wie schon erwähnt, sollten nach der klassischen Lehre die NZN vom Junktionstyp vorrangig entarten, das heißt, daß jeder Naevuszellnaevus im sogenannten Stadium der Grenzflächenaktivität eine Präblastomatose darstellt oder bereits ein malignes Melanom ist.

Nach der UNNASchen Abtropfungstheorie ist es leicht vorstellbar, daß die junctionelle Phase der NZN den entscheidenden Zeitpunkt in der Melanomentwicklung darstellt (WORINGER). Ein anderer Boden für die Entwicklung eines malignen Melanoms ist die sogenannte

Melanosis circumscripta praecancerosa bzw.
präblastomatosa DUBREUILH.

Trotz scheinbarer Klarheit beinhaltet diese "Praecancerosa" eine große Komplexität.

Mechanische Einflüsse sind hier als Beschleuniger der vorbestimmten malignen Entartung anzusehen. Nach FRIEDRICH, LIMBERGER und NICOLOWSKI nehmen etwa 25% aller malignen Melanome ihren Ausgang von einer Melanosis circumscripta praecancerosa. Das heißt, daß etwa 75% aller M.c.p., die im Schrifttum festgehalten sind, in ein malignes Melanom übergehen.

Uns scheint es angebracht, hier das Krankheitsbild, das vorwiegend nur den Dermatologen vertraut ist, in einigen Punkten zu skizzieren.

HUTCHINSON (1894) bezeichnete diesen Krankheitszustand mit "senile freckles", jedoch DUBREUILH betonte in seiner ersten Veröffentlichung 1912 das Vorkommen auch bei Jugendlichen.

Die Klinik der Melanosis circumscripta praeblastomatosa sei folgendermaßen zusammengefaßt:

Es handelt sich um braun-schwarze, rund bis ovalär oder vieleckige Flecke mit scharfer Begrenzung und von variabler Größe. Die Oberfläche kann glatt oder leicht vorgewölbt sein, stellenweise mäßig verrukös und squamös. Makroskopisch auffallend ist stets der uneinheitliche Farbton, außerdem eine stetige, langsame Vergrößerung des Fleckes.

Sitz der Melanosis circumscripta praecancerosa ist in zwei Dritteln der Fälle das Gesicht, unter Beteiligung der hautnahen Schleimhäute. Die anderen Lokalisationen verteilen sich auf die Extremitäten und den Stamm.

Histologische Merkmale lassen sich nach DUPERRAT in vorrangige und Begleiterscheinungen einteilen.

Als primär haben Lentigo und die Anwesenheit von Naevuszellnestern zu gelten. Begleiterscheinungen sind die Durchwanderung der Epidermis durch Naevuszellen, eine reaktive epidermale Hyperplasie mit entsprechender Papillomatose und nicht zuletzt eine starke zellreiche Stromareaktion mit plasmozytärem Charakter.

Morphologisch sind die klinischen Symptome, die die maligne Entartung der M.c.p. anzeigen, die übrigens den maligne entartenden bzw. den melanomatös umwandelnden Naevuszellnaevi ähneln, folgende:

Polychromie, entzündlicher Saum, Verhärtung, Ulzeration, Blutung, Vorwölbung, Juckreiz, Schmerzen und schließlich Vergrößerung der regionären Lymphknoten.

Histologisch wird die maligne Entartung angezeigt durch folgende Kriterien (vgl. z.B. COUPERUS und RUCKER):

Plasmocytäre, entzündliche Reaktion des Hautbindegewebes, zahlreiche Mitosen in den Tumorzellen, Riesenkerne, cytologische Polymorphie, Zellwanderung in der Epidermis, Pigmentreichtum, chromatinreiche Kerne, alveoläre Struktur, Grenzflächenaktivität, mehrkernige Zellen, vergrößerte Kernkörperchen, Papillomatose, Ulzeration und Segregation der Zellen.

Die dritte Möglichkeit der Entstehung eines malignen Melanoms ist der direkte Weg, die Bildung des Tumors auf scheinbar unveränderter Haut. Wir sprechen nach DUBREUILH von Melanom démblée. Nach den vorliegenden klinischen Berichten ist diese Entstehungsweise offenbar die am seltensten vorkommende Art.

Nach wie vor besteht das Problem des Melanoms in der frühzeitigen Erkennung und der sorgfältigen und schulgerechten Art der Therapie.

Zur Diagnostik kann man sich trotz großer Fortschritte in der Biochemie und anderer neuerer Untersuchungsmethoden nur auf die makroskopische Beurteilung des Tumors verlassen. Denn auch hier ist die histologische Frühdiagnostik durch Teil- oder Probeexzision nicht zulässig.

In den letzten Jahren haben sich verschiedene Autoren bemüht, neue Wege zur Frühdiagnostik der malignen Melanome einzuschlagen.

Ausgehend von Untersuchungen, die auf FITZPATRICK, LERNER und KUKITA zurückgehen, bemühte sich GRUPPER um die Messung der Tyrosinaseaktivität mit Hilfe des Warburgschen Apparates. Es handelt sich hier um eine biologische Methode, die auf der verstärkten Hemmwirkung der Tyrosinase im Blut von Melanomkranken beruht. Ebenso arbeitete GRUPPER an einem Isotopenverfahren, das später auch von DELACRETAZ und JAEGER aufgegriffen, markiertes C 14-Tyrosin zur Bestimmung malignen Geschehens benutzt. Melanin, als hochpolymere Substanz, entsteht zum überwiegenden Teil aus Tyrosin und Tyramin über Zwischenstufen unter Katalysierung der Tyrosinase. Zusätzlich gegebenes C 14 - markiertes Tyrosin läßt sich histologisch als vermehrtes Melanin nachweisen.

Eine breite klinische Auswertung dieser Methoden wird durch die aufwendige Technik, die dafür erforderlich ist, erschwert (Verwendung von tierischer Tyrosinase, radioaktives Tyrosin, Chromatographie).

Für die genaue Abgrenzung des Tumors und seiner Ausläufer scheint das Verfahren von HESS, die Infrarotphotographie, eine bessere Anwendungsmöglichkeit zu finden.

MELCZER und KISS versprechen sich von ihren Messungen des Polarisationswiderstandes der Tumoren einen guten Erfolg in der Frühdiagnostik der malignen Melanome. Die einfache technische Durchführung dürfte in den kommenden Jahren die Ausbreitung dieser Methode begünstigen.

Die Isotopentechnik wird außerdem von BAUER, STEFFEN, DÖRING, KIMMIG, WISKEMANN und HERZBERG benutzt, die mit markiertem Phosphor³² arbeiten.

Das zuletzt angeführte Verfahren beruht auf der sicheren Annahme, daß Melanome mehr Phosphor speichern als benigne oder andere maligne Tumoren.

Die absolute Sicherheit für die Früherkennung der malignen Melanome geht jedoch auch dieser Methode ab. Ihr Vorteil gegenüber der Tyrosinase-Bestimmung liegt darin, daß eine Probeexzision nicht erforderlich ist.

Im Anschluß an diese allgemeinen Vorbemerkungen soll, wie in der Einleitung ausgeführt, über das Beobachtungsgut der Mainzer Universitätsklinik nach verschiedenen Gesichtspunkten berichtet werden.

Dabei sei vorangestellt, daß es sich bei den Fällen 24 bis 30 der Tabelle um poliklinisch behandelte bzw. nur als Melanomerkrankte diagnostizierte und in einem anderen Krankenhaus behandelte Patienten handelt. Die fehlenden Krankengeschichten weisen bei diesen Krankheitsfällen entsprechende Lücken in der Auswertung auf.

In der geschlechtsmäßigen Verteilung ergibt unsere Kasuistik von 30 Fällen 20 mal (= 66%) den Befall des weiblichen und 10 mal (= 33%) den Befall des männlichen Geschlechts mit der Melanomerkrankung.

Dem bei uns sehr deutlichen Überwiegen der weiblichen Kranken stehen die meisten Melanomkasuistiken mit einem mehr oder weniger auffälligen Befallensein der Frauen gegenüber, so daß wie uns in der Frage der geschlechtsmäßigen Verteilung der allgemeinen Auffassung anschließen: Frauen sind für diese Krankheit geringfügig mehr prädestiniert als Männer.

Erwähnenswert ist jedoch in diesem Zusammenhang die Tatsache, wie sie größere Kasuistiken bestätigen, daß den weiblichen Erkrankten eine etwas günstigere Prognose zuteil wird. Die Begründung mag möglicherweise in der besseren Körperbeobachtung der Frauen zu suchen sein, die bei intensiverer Körperpflege selbst zur früheren Diagnosestellung beitragen. Die Früherkennung für die prognostische Beurteilung der Krankheit wird damit hervorgehoben.

Tabelle 1

Geschlechtsmäßige Verteilung der Melanomerkrankung

Autor	Fallzahl	♂	♀
MIESCHER	35	14	21
SYLVEN	83	37	46
ALLEN	934	468	466
TAPPEINER	44	10	34
DELAURETAS	44	14	30
SCHÖFFLER	35	7	28
RIESTER	48	18	30
EIG. ERH.	30	10	20
ZUS.:	113	35	78
%:	100%	31%	69%

Die altersmäßige Verteilung unseres Beobachtungsgutes zeigt

- 4 Patienten im 3. Lebensjahrzehnt
- 7 Patienten im 4. Lebensjahrzehnt
- 5 Patienten im 5. Lebensjahrzehnt
- 6 Patienten im 6. Lebensjahrzehnt
- 4 Patienten im 7. Lebensjahrzehnt
- 4 Patienten im 8. Lebensjahrzehnt

Die ältesten Patienten (Fälle 6 und 13 der Tabelle) waren 76 Jahre alt.
Der jüngste Patient (Fall 3) war 21 Jahre alt.

Wir finden demnach auch in unserem Beobachtungsgut eine unwesentliche, noch im Zufallsbereich liegende Häufung der Erkrankung zwischen dem 4. und 6. Lebensjahrzehnt. Bei der Patientenzahl im höheren Alter ist zu berücksichtigen, daß diese Altersklassen ohnehin schwächer besetzt sind.

Das entspricht den Veröffentlichungen von MIESCHER, DELACRETAZ, TAPPEINER, HELLRIEGEL, CATLIN, RIDDELL, COUPERUS.

Das Durchschnittsalter unserer Kranken liegt bei 48,7 Jahren, gerechnet zur Zeit der Diagnosestellung. Dabei liegt das durchschnittliche Alter der Männer mit 43,2 Jahren etwas niedriger als das der weiblichen Erkrankten, das 51,5 Jahre beträgt.

Die geschlechtsmäßige Differenz des Durchschnittsalters bestätigen andere Kasuistiken, Z.B. gibt HELLRIEGEL bei Männern die Zahlen 47,8 Jahre und bei Frauen 49,3 Jahre als durchschnittliche Alterswerte an.

Die Dissertationen von SCHÖFFLER und RIESTER, die das Krankengut der Tübinger Universitätsklinik aus den Jahren 1945 bis 1953 bzw. 1953 bis 1960 beinhalten, bringen zum Punkt "geschlechtsmäßige Verteilung und Durchschnittsalter der Melanomerkkrankung" ähnliche Ergebnisse. In der folgenden und auch in weiteren Tabellen dieser Arbeit seien unsere Erkenntnisse gemeinschaftlich mit den Ergebnissen der beiden genannten Arbeiten betrachtet.

Tabelle 2

Beobachtungsgut nach geschlechtsmäßiger Verteilung und Durchschnittsalter

Autor	Fallzahl	Geschlecht		Durchschnittsalter	
		♂	♀	♂	♀
SCHÖFFLER	27	7	20	53 J.	55 J.
RIESTER	48	18	30	47,4	53
EIG.ERH.	30	10	20	43,2	51,5
ZUS.:	105	35	70	47,9	53,2
%:		33,3%	66,6%	51,2 Jahre	

Zur Vorgeschichte des malignen Melanoms lassen sich aus unserer Kasuistik folgende Verhältnisse eruieren:

Die Fälle 3, 4, 9, 10 und 12 zeigten neben dem Melanom auffällig zahlreiche Naevi pigmentosi im Bereich des Rumpfes.

Naevoide Erkrankungen anderer Art und Lokalisation, also Hauterscheinungen, die auf eine Störung der Pigmentverteilung hinweisen, ließen sich aus der Anamnese nicht erheben (Dyschromien).

Als Ausgangsbasis für das diagnostizierte Melanom, das - wie in der Einleitung ausgeführt - im wesentlichen drei Entstehungsmöglichkeiten hat, erheben wir aus unserer Kasuistik 11 Fälle, die einen Naevuszellnaevus als "seit Kindheit bestehend" angeben.

4 weitere Fälle geben einen spät aufgetretenen Naevus und nach vielen Jahren dessen Entartung in ein malignes Melanom an. (So trat z.B. bei Fall 10 der Tabelle der Naevus im 29. Lebensjahr auf und entartete im 49. Lebensjahr.)

Das Vorliegen einer Melanosis circumscripta praeblastomatosa DUBREUILH, vor dem beobachteten malignen Melanom, verzeichnen wir in 3 Fällen.

Eindeutig, bzw. von Anfang an maligne Melanome (Melanoma d'emblée) lassen sich nur in 4 Fällen nachweisen.

Unklar sind die Entscheidungen, ob ein Naevus, eine Melanosis circumscripta praeblastomatosa oder spontanes Wachstum, im Sinne des Melanoms d'emblée, vorgelegen hat, besonders am Fuß. Der angegebene "Naevus" wird bei genauem Befragen für diese Körperregion meist erst durch Begleitsymptome entdeckt, die bereits auf das Bestehen eines malignen Melanoms hinweisen.

Überhaupt ist bei allen anamnestischen Aussagen zu berücksichtigen, daß unter den Begriff "Naevus" allerlei recht unspezifische Bezeichnungen einzurechnen sind, wie "brauner Fleck", Muttermal, pigmentierte Warze, dunkles Knüppelchen" und ähnliche Angaben. So ist eine sichere Abgrenzung des NZN und der M.c.pr. DUBREUILH, wenn man sich auf die Patientenangaben verläßt, letzten Endes gar nicht möglich.

Mit GREIFELT ist der Entstehungsboden des malignen Melanoms, den 3 angeführten Möglichkeiten entsprechend, etwa zahlenmäßig gleich verteilt, nämlich jeweils ein Drittel der diagnostizierten Melanomerkrankungen. Die angefügte tabellarische Vergleichsübersicht unterstreicht nicht unbedingt die Annahme GREIFELT's, sondern ergibt, wie auch aus unserem Beobachtungsgut zu ersehen, ein deutliches Überwiegen des Naevuszellnaevus als Mutterboden für die Entwicklung eines malignen Melanoms. Die gemeinschaftliche Auswertung des Mainzer und des Tübinger Krankengutes ergibt für diesen Punkt: beinahe die Hälfte der m.M. entstanden auf dem Boden eines Naevuszellnaevus, die beiden anderen Ausgangsformen Melanosis circumscripta praeblastomatosa und Melanoma d'emblée sind zahlenmäßig einander annähernd gleich. Dabei sei nochmals auf die oben erwähnten Unsicherheitsfaktoren in der Anamnese hingewiesen.

Tabelle 3

Übersicht der Ausgangsbasis für das maligne Melanom

Autor	Fallzahl	Naevus	M.c.pr.	"spontan"
HELLRIEGEL	138	46 33%		
MIESCHER	35	15 43%		
TAPPEINER	57	30 53%		

SCHÖFFLER	35 (6 Fälle o. Angab.)	17 49%	6 17%	6 17%
RIESTER	48 (22 Fälle o. Angab.)	15 31%	7 15%	4 8%
EIG. ERH.	30 (8 Fälle o. Angab.)	15 50%	3 10%	4 13%
ZUS.:	113 (o. Ang. 36 Fälle)	47 42%	16 14%	14 12%

Zur Frage des traumatischen Einflusses auf die Entartung eines Naevuszellnaevus bzw. einer Melanosis circumscripta praeblastomatosa DUBREUILH in ein malignes Melanom läßt sich - ergänzend zu unseren theoretischen, voranstehenden Ausführungen - folgendes aus unserer Kasuistik ableiten:

Bei den 6 angegebenen Traumatisierungen handelt es sich ausschließlich um Einwirkungen auf einen bestehenden Naevuszellnaevus. Im Fall 14 der Tabelle lassen sich zwar wiederholte "operative Traumen" erheben, die nach 3 Jahren auf bis dahin unveränderter Haut für das Entstehen eines malignen Melanoms angeschuldigt werden, doch ist die Anamnese dieses Falles nicht ganz klar zu beurteilen.

Als Traumen auf den bestehenden Naevuszellnaevus erheben wir für den Fall 8

eine einmalige Stoßverletzung, die nach 12 Monaten zum m.M. geführt haben soll und für den Fall 26 eine unspezifische einmalige Verletzung des am Daumenballen sitzenden NZN und dessen Entartung nach 18 Monaten.

Als "scheuernde", also mehrfache Traumatisierung bestehender NZN müssen die Fälle 10 und 17 angesehen werden, bei denen es sich einmal um das Scheuern eines Schuhs - ohne Angabe, wann das m.M. auftrat - handelt und zum anderen um das Scheuern eines Kleidungsstückes, wahrscheinlich eines Trägers auf der Schulter einer 38-jährigen Frau, die den Zeitpunkt bis zur Entartung mit einem Jahr angibt.

Eine Patientin (Fall 12) glaubt ganz sicher zu sein, daß unmittelbar auf einen Insektenstich, der einen seit Kindheit bestehenden Leberfleck am äußeren Augenwinkel betraf, rasches Wachstum dieses Naevus folgte. Tatsächlich befand sich die Patientin bei der Diagnosestellung in unserer Klinik, genau 9 Monate nach diesem angeschuldigten Insektenstich, im Stadium III der Melanomkrankheit.

Die vergleichsweise Gegenüberstellung unseres Beobachtungsgutes zur Tübinger Kasuistik bringt eine etwas geringere prozentuale Fallzahl für die Traumatisierung als "Realisationsfaktor", wie das Trauma z.B. von GERTLER, GARTMANN, BÜNGELER u.a. angesehen wird. Ihr Anteil ist aber immer noch höher als die meisten Angaben anderer Autoren.

Recht uneinheitlich erscheinen uns die reichlich vorhandenen Schrifttumsangaben und Aufstellungen, die die Lokalisation der malignen Melanome betreffen.

So ist man sich zwar einigermaßen einig, wenn die prognostische Beurteilung in Abhängigkeit von der Lokalisation diskutiert wird, sehr uneinheitlich sind aber die Angaben über die Häufigkeit, mit der bestimmte Körperregionen befallen werden.

Zur Prognose läßt sich nach heutigen Erkenntnissen allgemein sagen: Die Lebenserwartung verschlechtert sich nach der Lokalisation in kranio-kaudaler Richtung. In dieser sehr allgemeinen Aussage bleibt unberücksichtigt die Tatsache, daß mit Abstand prognostisch am ungünstigsten anzusehen sind die Melanome der Mundhöhle und die in der Genitalregion lokalisierten Tumoren. Verhältnismäßig günstig zu beurteilen wären somit die Melanome des Kopfes und des Gesichtes, ganz besonders betrifft dies die Tumoren des Auges, wie wir später an einigen Fällen der Augenklinik noch sehen werden. Allerdings wollen wir hier auch nochmals auf ein deutlich gegenteiliges Beispiel zurückgreifen. Die Pa-

tientin, die in unserer Tabelle als Fall 12 geführt wird, gab als auslösende Melanom-Ursache einen Insektenstich auf einen Naevus am äußeren Augwinkel an und befand sich bereits 9 Monate nach der Traumatisierung im Stadium III.

Die Meinungen, ob die Lebenserwartung für Melanome der unteren Extremität oder des Rumpfes ungünstiger zu beurteilen ist, gehen etwas auseinander. Während GAGE und DAWSON den Tumoren des Stammes eine etwas größere Lebenserwartung einräumen, mit der Begründung, daß die schlechten Durchblutungsverhältnisse der unteren Extremität die Prognose für Melanome dieser Lokalisation verschlechtern, vertreten VÖGLER und andere die Meinung, daß die Melanome des Rumpfes im Nachteil sind. Eine derartig differenzierte Stellungnahme ist mit unserem Krankengut nicht möglich, wohl aber lassen sich gewisse Aussagen über die Häufigkeit der befallenen Körperregion machen.

Unsere 30 Fälle gliedern sich nach ihrem Sitz wie folgt auf:

13 mal ist der Stamm betroffen	(43,3%),
10 mal gehen auf das Konto der unteren	
Extremität	(33,3%),
5 Fälle betreffen den Kopf bzw. das Gesicht	(16,7%),
2 mal ist das Melanom an der oberen	
Extremität	(6,7%)

lokalisiert.

Tabelle 4

Lokalisation der malignen Melanome

Autor	Fallzahl	Stamm	ob.Extrem.	unt.Extrem.	Kopf
SYLVEN	341	90 26,4%	30 8,8%	107 31,4%	114 33,4%
SCHARNAGEL	69	20 29 %	5 7,2%	26 37,7%	18 26,1%
MIESCHER	35	4 11,5%		7 20 %	24 68,6%
HERGARTEN	91	32 35,2%	5 5,5%	21 23,1%	33 36,3%
COOKE	49	10 20,4%	2 4,1%	15 30,6%	22 44,9%

SCHÖFFLER	35	11 31,4%	6 17,6%	3 8,6%	15 42,9%
RIESTER	48 (-1)	10 21,3%	6 12,8%	21 44,7%	10 21,3%
EIG. ERH.	30	13 43,3%	2 6,7%	10 33,3%	5 16,7%
ZUSAMMEN:	113 (-1)	34 30,4%	14 12,5%	34 30,4%	30 26,8%

Zu den klinischen Charakteristika, wie sie grundlegend mit COTTI-NI und DELACRETAZ angegeben sind und durch Arbeiten von HELLRIEGEL, GARTMANN, SINNER, STROBEL und OBERLÄNDER u. a. bestätigt werden, bringen wir durch unsere Kasuistik keine neuen Erkenntnisse.

Als Zeichen maligner Umwandlung haben zu gelten: plötzlich eintretende oder allmähliche Größenzunahme, Gestaltsänderung, stärkere Pigmentierung, besonders eine Vertiefung des dunklen Farbtons, Blutungsneigung, Entzündung des Naevus bzw. seiner Umgebung (roter Saum), Bildung von Pigmentbezirken in der Umgebung durch Infiltration (Lymphangitis melanotica), Bildung von festen Sekundärknoten innerhalb des Naevus, Beteiligung der regionären Lymphknoten, die bereits auf ein fortgeschrittenes Stadium hinweisen, als subjektive Entartungszeichen sind erwähnenswert: Juckreiz und Schmerzempfindungen.

Hervorgehoben sei die Tatsache, daß jedes einzelne Symptom beim gleichzeitigen Bestehen einer Schwangerschaft die treffsichere Wahrscheinlichkeit für die Diagnose "malignes Melanom" erhöht (SINNER).

BOHNSTEDT weist darauf hin, daß nicht selten die initialen Erscheinungen über längere Zeit unverändert bestehen können, bis ganz plötzlich stürmisches Wachstum einsetzt.

MIESCHER betont die häufig vorkommende periodenhafte Metastasierungsweise der malignen Melanome, wobei längere Zeiten von Entwicklungsstillstand sich mit raschestem Wachstum des Primärtumors und schneller Metastasierung abwechseln.

In unserer Beobachtungsreihe registrieren wir, von der klinischen Symptomatik aus betrachtet, Fälle, bei denen ein seit Geburt bestehendes Muttermal, ohne besondere erkennbare äußere Einwirkungen, sich plötzlich oder langsam in Form, Größe, Farbe und Oberflächenrelief verändert, nämlich größer, ausgedehnter, dunkler, vielfarbig, das Hautniveau überragend und protuberierend wird.

HELLRIEGEL gibt für diese Form als bevorzugte Lokalisation die unbedeckten Körperstellen an, Gesicht, Kopf und Hände.

Wir finden weiterhin die Entstehung des Tumors aus einem bisher reizlosen Naevuszellnaevus durch Scheuern eines Kleidungsstückes oder Schuhs, der sich bemerkbar macht mit Juckreiz und Schmerzhaftigkeit.

Neben dem Bösartigwerden eines ruhenden NZN durch einmalige Irritation (Insektenstich) verzeichnen wir auch das spontane Auftreten im Sinne des

Melanoma d'emblée, charakterisiert durch sehr rasches Wachstum der Geschwulst, Blutung und Ulzeration. Zur letzten Form ist ein Fall erwähnenswert, der während kürzester Zeit zu einem Tumorkonglomerat von 3 Einzelgeschwülsten führte.

Die klinischen Symptome unserer Kasuistik zusammengefaßt sind: Vielgestaltigkeit (Polymorphie), Vielfarbigkeit (Polychromie), die bei 13 diesbezüglich vorliegenden Eintragungen die Skala von fleischfarben bis tiefschwarz umfaßt, wobei es sich bei der Angabe "fleischfarben" um amelanotische Melanome handelt, die - wie BOHNSTADT betont - eine besondere Schwierigkeit für die Differentialdiagnose darstellen. Ein "einheitlicher" Farbton wird nur in einem Fall angegeben. Alle anderen Hautbefunde betonen die Polychromie, wobei dunkelbraun, schwarz und schwarz-blau dominieren.

Blutungen können 9 mal aus den Angaben erhoben werden, bei den meisten anderen Fällen dürfte jedoch diese anamnestische Eintragung versäumt worden sein.

Die übrigen registrierbaren Begleiterscheinungen erstrecken sich auf die Angaben "entzündlicher Saum", "Protuberation", "Exulzeration", "Schmerzhaftigkeit", "Juckreiz" und "Nässen".

In einem Fall tritt im späteren Stadium ein Ikterus auf, der in der metastatischen Stenose des Ductus choledochus begründet ist und durch das Sektionsprotokoll bestätigt wird.

Ein von einer Melanosis circumscripta praeblastomatosa DUBREUILH ausgehender Fall zeigt als Besonderheit einen Herpes zoster haemorrhagicus im Bereich L III, der 6 Monate nach Behandlungsbeginn aufgetreten war.

Laboratoriumsmäßig registrieren wir in allen Fällen negative Melaninproben im Urin zu Beginn der Behandlung. In 3 Fällen tritt Melanurie nach Röntgenbestrahlung auf.

Der negative Ausfall des nach JAKSCH und nach THORMÄLEN ausgeführten Melaninnachweises im Harn wird unter anderem bestätigt durch die Arbeiten von SINNER und ALESCH. Sie beweisen die weitgehende Unspezifität der angeführten Melaninproben und unterstreichen die allgemeine klinische Erfahrungstatsache, daß die positive Melaninprobe lediglich einen Aussagewert für das Vorhandensein von Fernmetastasen hat.

SINNER gibt für die Unspezifität prozentuale Werte an, die nachfolgend aufgeführt werden sollen, da nach unserer Meinung von vielen Seiten auch heute

noch der Melaninprobe eine überhöhte diagnostische Bedeutung zugemessen wird.

Bei 253 Karzinompatienten fanden sich
in 67,2% positive und
in 32,8% negative Melaninproben.

Bei 37 klinisch und histologisch gesicherten Melanompatienten betrug der positive Melaninnachweis 64,9% (wobei die Reaktion in 43,3% schwach und in 14,6% stark positiv war). Der negative Prozentsatz dieser Gruppe betrug 35,1%.

Die Kontrolluntersuchung auf Melanin im Harn von Gesunden betrug 6% (Melanin positiv).

Tragen wir noch dem Empfindlichkeitsfaktor der Melaninnachweise und der mitunter mangelhaften Routineerfahrung bei der Durchführung der Proben Rechnung, so braucht uns das völlig negative Ergebnis unserer Melanomfälle nicht zu verwundern.

Zu den klinisch auswertbaren Symptomen gehört auch der Allgemein- und Kräftezustand der Melanomkranken. Wir verzeichnen dabei die recht aufschlußreiche Tatsache, auf die KORTING auf Grund seiner klinischen Beobachtung wiederholt hingewiesen hat, daß es sich in relativ geringem Prozentsatz um Patienten im reduzierten bzw. kachektischen Zustand handelt.

In unserem Beobachtungsgut finden wir bei 20 Melanomkranken, das sind 66%, die Angabe eines guten bis sehr guten Allgemein- und Kräftezustandes, der während des gesamten Krankheitsgeschehens unverändert bleibt. In "mäßigem Allgemeinzustand" werden 3 Fälle bezeichnet. Eine Patientin, die sich zunächst in gutem Zustand befand, wurde während des 29-monatigen Krankheitsverlaufs kachektisch.

Als ausgesprochen bzw. mäßig reduziert bezeichnen wir nur 2 Fälle (6,6%). Für die anderen Fälle liegen keine diesbezüglichen Eintragungen vor.

Wir wollen in diesem Zusammenhang eine Arbeit von SCHREUS erwähnen. Er versucht eine histologische Erklärung für die auffällige Erscheinung zu geben, daß die vom Melanom Befallenen gegenüber den Trägern anderer maligner Tumoren, die im Stadium III häufig kachektische Bilder bieten, meist bis zum Tode ein gutes Allgemeinbefinden und keinen reduzierten Zustand ihrer körperlichen Verfassung aufweisen. (Nach KORTING "stirbt der Melanompatient wie eine vom Blitz getroffene Eiche".)

Auf die Arbeit von SCHREUS kommen wir noch bei der histologischen Auswertung unserer Fälle zu sprechen, hier wollen wir nur seine histologische Einteilung der malignen Melanome in zwei Gruppen erwähnen. Die eine größere Gruppe, für die er die Bezeichnung "Melanozytom" vorschlägt, entspricht den Kranken im guten Allgemeinzustand. Für die kleinere, seltenere Gruppe gebraucht er den Namen "Melanoblastom", und er meint damit den kachektisch verlaufenden Formenkreis des malignen Melanoms.

Im Anschluß an die klinische Symptomatologie wollen wir den wichtigen Faktor der hormonellen Beeinflussung des malignen Melanoms diskutieren.

Die Altersverteilung unserer Melanomkranken läßt nicht unbedingt eine Parallele zu den hormonaktiven Lebensphasen erkennen. Zwar befinden sich viele Patienten in der Mitte des Lebens und unterliegen demnach der normalen hormonellen Stimulation, aber ein anderer großer Teil unserer Kranken befindet sich bereits im Greisenalter, bei dem eine besondere hormonelle Beeinflussung also nicht einzusehen ist.

Die deutliche Progredienz bezüglich Wachstum und Metastasierung der malignen Melanome während der Gravidität, wie sie SYLVEN, ALLEN, SPITZ, HERGARTEN, DARGENT, DICKSON, SODER, OTT und andere verzeichnen, läßt sich durch unser kleines Krankengut nicht bestätigen. Zwar finden wir einen Fall einer 29-jährigen Gravida, bei der wegen eines exzidierten, röntgenbestrahlten, histologisch "entarteten Naevuszellnaevus" eine Interruptio gravidarum diskutiert wurde. Die Patientin war, 4 Jahre nach Excision des Primärtumors und Tonsillektomie wegen vermuteten metastatischen Geschehens, schwanger geworden. Bis jetzt verzeichnen wir eine 10-jährige rezidivfreie Überlebenszeit. Die Patientin stellt sich laufend unserer Kontrolle. Das Kind ist gesund. Interplacentare Metastasenübertragung, wie sie von REYNOLDS, HOLLAND, DARGEON, GILSTON berichtet wird, konnten wir also nicht verzeichnen.

Wenn ein einziger Fall überhaupt zu einer Stellungnahme berechtigt, dann müßten wir hier der Ansicht GEORGES, FORTNERS und PACKs folgen, die aus der Beobachtung 115 gravider Melanompatientinnen, im Vergleich zur gleichen Anzahl nicht gravider Melanomkranker, keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Gruppen feststellen konnten. Die Überlebensraten waren für beide Gruppen gleich. Geringfügige Unterschiede ergaben sich lediglich aus der etwas größeren Lymphknotenmetastasierung während der Gravidität. Die in unserem Falle verworfene Interruptio begründet sich in der Erkenntnis, daß es sich bei den metastasenanregenden Faktoren, wie sie von STOLLT, COE, CONNERTY, DARGEON, WEBER und HOLLAND erörtert werden, um irreversible Vorgänge zu handeln scheint.

Über Spontanremissionen sicher diagnostizierter maligner Melanome nach Schwangerschaften, die zuvor während der Gravidität zu deutlichen Lymphknotenmetastasen geführt haben, berichten mit gut fundierten Fällen HARRYS, SUMNER, MALCOLM und MACKENZIE.

In die Zeit der Menopause (beginnend bzw. soeben überstanden) fallen 4 unserer Melanompatientinnen (20%).

9 Frauen bekamen ihr Melanom erst 5 bis 26 Jahre nach Eintritt in das Klimakterium (45%).

7 Erkrankte befanden sich altersmäßig zwischen 29 und 40 Jahren, d.h. also in einem hormonell aktiven Lebensabschnitt (35%).

Wir können hier SINNER nicht bestätigen, der nach Sichtung der Weltliteratur von 5.000 Fällen einen wesentlichen Rückgang in der Häufung der malignen Melanome nach Eintritt der Menopause bei Frauen registriert haben will. In unserem Krankengut ist gerade der prozentuale Anteil dieser Gruppe mit 45% der höchste.

Erwähnenswert ist SINNERS Bemerkung, daß unter den Fällen weiblicher Melanomkranker häufig allgemeine hormonelle Störungen zu verzeichnen sein sollen (z.B. Amenorrhoeen, fehlende Schambehaarung).

Die Beobachtung, daß bei Kastrierten bzw. Gonadektomierten bisher Melanome nicht verzeichnet worden sind, sei hier angeführt. Wobei alle Autoren zu diesem Punkt auf die Irreversibilität dieser scheinbar hormonell gesteuerten Vorgänge hinwiesen. Jedenfalls ist bei bereits bestehender maligner Entartung in allen Fällen die therapeutische Kastration und Hypophysenausschaltung erfolglos auf den weiteren Krankheitsverlauf geblieben.

Das Gebiet der hormonellen Beeinflussung dürfte ein ebenso schwieriges wie faszinierendes Gebiet in der Erforschung der malignen Melanome darstellen.

Bei der histologischen Auswertung unseres Krankengutes stellen wir die Malignitätsgradeinteilung von JAEGER und ALBERTINI voran, die in ihrer prognostischen Aussage auch in den Handbüchern von DELACRETAZ und COTTINI verwendet wird.

Unter Malignitätsgrad I (schwach)

sind maligne Melanome von faszikulärer Struktur und mit spindelförmigen Zellen zu verstehen.

Mit Malignitätsgrad II (stark)

werden die Melanome mit alveolärer Struktur und mit sphärischen Zellen bezeichnet.

Malignitätsgrad I bis II (unterschiedlich)

drückt die Kombination der vorangegangenen Strukturen aus, da beide Formen gleichzeitig nebeneinander vorkommen können.

Eine Bestätigung dieser Auffassung der histologischen Malignitätsgradeinteilung findet man im gewissen Sinn durch die Verwendung von radioaktivem Tyrosin. Dabei stellt sich nämlich heraus, daß die Tyrosinaseaktivität beim sphärischen (oder rundzelligen) Typ und bei Melanomen des gemischten Typs größer ist als beim faszikulären Typ (JAEGER, LERCH, DELACRETAZ).

MIESCHER unterstützt die Auffassung JAEGERs mit der Beobachtung der verstärkten Neigung zum Gefäßeinbruch der sphärisch angeordneten Zellstruktur, im Gegensatz zu statisch festeren Konstruktion der Faszikelelemente zueinander, die durch geringere Aussaat gekennzeichnet sind.

ALLEN und SPITZ beurteilen die Gefährlichkeit der m.M. nach oberflächlicher und tiefer Struktur, wobei die tiefe Struktur die schlechtere Prognose zu haben scheint.

WRIGHT stellt sich gegen diese Auffassung und versucht nach dem Zellreichtum die Geschwulst prognostisch zu beurteilen. Es scheint sich zwischen den letztgenannten Meinungen jedoch nur um Ausdrucksdifferenzen zu handeln, da erwiesenermaßen die tiefen Formen als wesentlich mitosenreicher zu betrachten sind.

Schlüsse aus dem Grad der Pigmentierung zu ziehen, sind nach JAEGER, ALLEN und SPITZ wertlos, dagegen sind viele andere Autoren der Meinung, daß die nicht bzw. wenig pigmentierten Tumoren ungünstiger zu beurteilen sind als stark pigmentierte. Man begründet diese Meinung in der geringen Differenzierung der einzelnen Zellen.

SCHREUS fügt den faszikulären und alveolären Typen noch eine dritte Gruppe an: den "blastomatösen" Typ. Er unterscheidet damit:

1. faszikuläre und fusozelluläre Melanome mit geringer Malignität, die er auch als sarkomatöse Melanome bezeichnet;
2. alveoläre und globo-zelluläre Melanome mit hohem Malignitätsgrad und

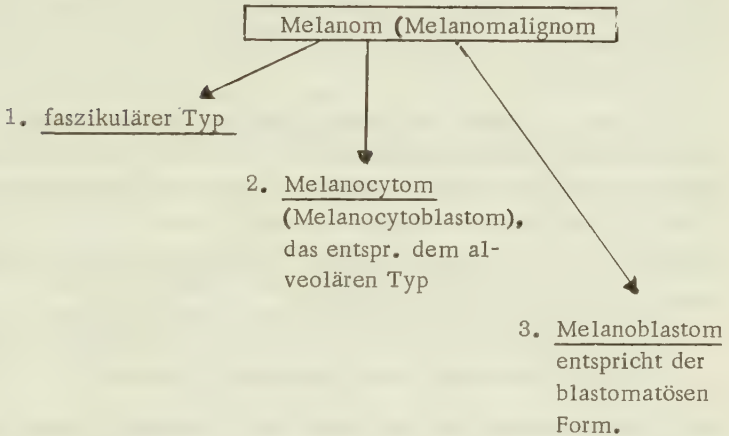
3. den blastomatösen Melanomtyp, den er dem alveolären Typus sozusagen aufpfropft.

Seine Einteilung sieht schematisch folgendermaßen aus:

A.

Naevuszellnaevus

B.



Zur Namensgebung schlägt SCHREUS vor, wenn man, wie beispielsweise MASSON, die Ableitung vom Melanozyten vermeiden will, vom Naevus auszugehen und vom "Naevozytom" bzw. "Naevoblastom" zu sprechen.

Eine zeitliche Aufeinanderfolge NZN - Melanozytom - Melanoblastom ist für den Ablauf des Krankheitsgeschehens in den meisten Fällen äußerst wahrscheinlich und läßt in dieser Stadien-Einteilung einige wichtige Aussagen für die Klinik und die allgemeine Pathogenetik der malignen Melanome zu.

So ließe sich - ausgehend von dem als normal anzusehenden, häufig vorkommenden NZN - als Stadium I eine gewisse Latenz des Körpers, eine Veränderungsbereitschaft, die beispielsweise zu einem juvenilen Melanom führen könnte, ansehen.

Stadium II würde die melanozytäre Phase dokumentieren, d.h. der Organismus kann in seiner augenblicklichen Verfassung einer besonders vital wachsenden Körperzelle nicht entscheidend Einhalt gebieten. Histologisch ist dieses

Stadium charakterisiert durch scharf begrenzte, globuläre Zellen. Klinische Kennzeichen sind unter anderem die fehlenden Blutsenkungsanomalien, fehlende Melanurie, fehlende Kachexie.

Als Stadium III ist die blastomatöse Entdifferenzierung der Zellen anzusehen, die, ähnlich den anderen malignen Tumoren, die Hilfslosigkeit des Organismus gegenüber dem Krankheitsgeschehen ausdrückt.

Gekennzeichnet ist diese, von SCHREUS besonders hervorgehobene Phase, histologisch durch die blastomatös entdifferenzierten Melanozyten, Mitosenreichtum, infiltrierendes Wachstum, klinisch durch Melanurie, Globulinveränderungen und Kachexie.

Alle drei Formen können gleichzeitig nebeneinander vorkommen. (SCHREUS führt als Beispiel ein eigenes Präparat an, das NZN, Melanozyten und Melanoblastom nebeneinander zeigt.) In seltenen Fällen soll auch primär aus einem NZN ein Melanoblastom hervorgehen können.

Eine Untermuerung der vorangestellten Beobachtungen ist in bescheidenem Ausmaß durch unsere Kasuistik möglich.

Das Exzisionsmaterial, speziell im Hinblick auf den vorliegenden Typ des malignen Melanoms betrachtet, bringt folgende Ergebnisse:

Von 12 histologischen Schnittpräparaten des Primärtumors entsprechen 2 dem faszikulären Typus. Die beiden Patienten haben eine Überlebenszeit bislang von 30 Monaten und 4 Jahren.

7 Präparate zeigen typisch alveoläre Struktur. Die Überlebenszeiten sind 4 Monate, 5 Monate, 29 Monate und 32 Monate. 2 Patienten, erst kürzlich exzidiert, sind noch am Leben. Ein Patient entzieht sich der weiteren Beobachtung.

3 Präparate zeigen den gemischten Typ, also alveoläre-faszikuläre Struktur. Ein Kranker überlebte 32 Monate, eine Patientin wurde zur Zeit der Beobachtung noch stationär behandelt, ein Krankheitsverlauf ist trotz Anschreibens nicht mehr zu ermitteln.

Den katamnestic erfaßten Therapieformen sei die bisher noch nicht erfolgte Stadien-Einteilung unserer Melanomerkranken vorangestellt.

Als Abgrenzung der Stadien I, II und III gegeneinander haben, wie bei anderen malignen Tumoren, zu gelten:

Stadium I bezeichnet das Bestehen eines Primärtumors ohne Beteiligung der regionären Lymphknoten.

Unter Stadium II ist demnach das Vorhandensein des Primärtumors und regionärer Lymphknotenmetastasen zu verstehen.

Stadium III ist charakterisiert durch das Auftreten von Fernmetastasen.

Bei der Abgrenzung der einzelnen Stadien ist eine genaue Angabe nicht immer möglich. Besonders schwierig erscheint uns die sichere Abgrenzung des II. und III. Stadiums voneinander. Bei einigen Fällen dürfte es sich um Übergangsstadien handeln. Auch ist der mehr oder weniger großen subjektiven klinischen Beurteilung Rechnung zu tragen.

Unsere 30 katamnesticch erfaßten Fälle gliedern sich wie folgt auf:

- 17 mal handelt es sich um das Stadium I (56,7%), (davon 6 Männer und 11 Frauen),
- 7 mal verzeichnen wir das Stadium II (23,3%), (mit 3 maligem Befallensein männlicher Patienten und 4 mal Frauen),
- 6 mal handelt es sich um Stadium III (20%), (befallen wurden 1 Mann und 5 Frauen).

Tabelle 5

Stadieneinteilung in Abhängigkeit von Geschlecht und Durchschnittsalter

Krankengut Mainz	Zahl	Ø-Alter	I.Stad.	II.Stad.	III.Stad.
♂	10 33,3%	43,2	6 60 %	3 30 %	1 10 %
♀	20 66,6%	51,2	11 55 %	4 20 %	5 25 %
Zus.:	30	48,7	17 56,7%	7 23,3%	6 20 %

Krankengut Tübingen	Zahl	Ø-Alter	I.Stad.	II.Stad.	III.Stad.
♂	25 30,2%	50,6	8 32 %	15 60 %	2 8 %
♀	58 69,8%	54	39 67,2%	14 24,1%	5 8,6%
Zus.:	83	53,9	47 56,6%	29 34,9%	7 8,4%

Tabelle 6

Stadiengemäße Einteilung in Abhängigkeit von Geschlecht und Durchschnittsalter des Beobachtungsgutes von Mainz und Tübingen

Beobachtungsgut Mainz u. Tübingen	Zahl	Ø-Alter	I.Stad.	II.Stad.	III.Stad.
♂	35	48,4	14	18	3
♀	78	53,3	50	18	10
Zus.:	113	54,9	64	36	13

Zur Therapie der malignen Melanome sei zunächst grundsätzlich vorausgeschickt, daß seit April 1961 in der Mainzer Universitätsklinik nach Möglichkeit für das Stadium I die dreidimensionale totale Exzision weit im Gesunden durchgeführt wird, wobei der Operation meist eine Vereisung des Operationsgebietes vorausgeht.

Im Stadium II werden neben dem Primärtumor die regionären Lymphknoten operativ entfernt und eine Nachbestrahlung unter Tiefenbedingungen durchgeführt.

Die Therapie für das Stadium III ist eine palliative bzw. symptomatische. Cytostatika und Corticosteroide (vornehmlich als Dexamethason verabfolgt) sind gegenüber dieser Tumorart völlig wirkungslos. Durch die Cytostatika erfolgt eindrucksgemäß (KORTING und NIKOLOWSKI) weit eher eine Kachexie. Alpha-methyl-dopa wurde, im Hinblick auf die in letzter Zeit in Erwägung gezogene pathogenetische Bedeutung des Melanins als kompetitiver Wirkstoff (etwa im Sinne eines Antimetaboliten), für die Therapie im III. Stadium des malignen Melanoms versucht. Unter dieser Behandlung ergab sich bei 2 Fällen der Eindruck einer schärferen Tumorabgrenzung, vielleicht infolge Schwundes eines perifokalen Oedems.

Im einzelnen schlüsselt sich das therapeutische Vorgehen wie folgt auf:

Die Fälle des Stadiums I wurden 5 mal röntgenologisch, 4 mal kombiniert chirurgisch-röntgenologisch, 4 mal chirurgisch und je 1 mal röntgenologisch plus Chemotherapie und chirurgisch-röntgenologisch plus Cytostatika behandelt.

Den Patienten im II. Stadium der Erkrankung wurden folgende Behandlungsarten zuteil:

4 mal kombiniert chirurgisches und röntgenologisches Vorgehen, 2 mal nur operative Versorgung und einmal nur röntgenologische Behandlung.

Die Behandlung der Kranken im III. Stadium war 2 mal chemotherapeutisch und je einmal chirurgisch mit Cytostatika, chirurgisch plus Cytostatika plus Rö, operativ plus Rö, röntgenologisch plus Chemotherapie.

Die prozentuale Aufschlüsselung ist aus der Tabelle ersichtlich. Dabei mußten 2 Fälle, die in einem auswärtigen Krankenhaus behandelt wurden, unberücksichtigt bleiben.

Tabelle 7

Übersicht über die angewendeten Therapieformen des Mainzer Beobachtungsgutes

Therapie	I.Stad.	II.Stad.	III.Stad.
Fälle:	17	7	6
Röntgen	5 29,4 %	1 14,3 %	
Chirurgisch und Röntgen	4 23,5 %	4 57,1 %	1 16,7 %
Röntgen und Chemotherapie	1 5,9 %		1 16,7 %
Röntgen, Chir. und Chemotherapie	1 5,9 %		1 16,7 %
Chirurgisch	4 23,5 %	2 28,6 %	
Chirurgisch und Chemotherapie			1 16,7 %
Chemotherapie			2 33,4 %
Behdlg.unbekannt i. auswärt.Klinik	1 5,9 %		
Schälbehandlung und Vereisung	1 5,9 %		

Bei der Zusammenstellung der Überlebenszeiten unserer Melanomkranken, wobei wir von 30 Fällen 25 katamnestisch erfassen konnten - 4 Fälle entziehen sich trotz Anschreibens unserer Beobachtung und eine Patientin verstarb aus anderer Ursache als des malignen Geschehens - fällt auf, daß die weitaus größte Patientenzahl in den letzten Jahren zu finden ist. Wenn wir auch nicht in der Lage sind, für diesen hohen Prozentsatz eine Begründung zu geben, so bestätigt sich doch die - von vielen Autoren mit höchster Besorgnis registrierte - Tatsache der stark ansteigenden Häufigkeit im Auftreten der Melanomerkrankung.

Die Überlebenszeiten der 8 am malignen Melanom verstorbenen Patienten betragen im Stadium I 32, 29 und 3 Monate, wobei die letzte 3-monatige Überlebenszeit starke Zweifel an der richtigen Stadieneinteilung aufkommen läßt.

Im Stadium II erliegt ein Patient nach 2 Jahren seinem Leiden.

Das Stadium III weist Überlebenszeiten von 4, 5, 14 und 32 Monaten auf.

In Behandlung bzw. unter ständiger klinischer Kontrolle befinden sich zur Zeit der Bearbeitung 17 Melanompatienten. Die bis zu diesem Zeitpunkt erreichten Überlebenszeiten sind folgende:

Die 10 Patienten, die sich zur Zeit der Diagnosestellung im Stadium I der Melanomerkrankung befanden, haben im einzelnen Überlebenszeiten von 3, 14, 18, 23 Monaten und von 5, 6 und 10 Jahren.

Für das Stadium II erheben wir bis jetzt folgende Zeiten:
4, 5, 13, 16 Monate und einmal über 2 Jahre.

Für 2 im III. Stadium befindliche Kranke beträgt die Überlebenszeit bisher je 2 Monate.

Tabelle 8

Überlebenszeiten der 8 am m.M. verstorbenen Patienten unserer Beobachtungsreihe

Überlebenszeit	unter 1 Jahr	1 - 2 Jahre	2 - 3 Jahre	3 - 4 Jahre	4 - 5 Jahre	über 5 J.
Stadium I	1		2			
Stadium II		1				
Stadium III	2	1	1			
Zusammen:	3	2	3			
Proz. Anteil:	37,5%	25 %	37,5%			

Tabelle 9

Überlebenszeiten der 17 noch in Behandlung stehenden Patienten

Überlebenszeit	unter 1 Jahr	1 - 2 Jahre	2 - 3 Jahre	3 - 4 Jahre	4 - 5 Jahre	über 5 J.
Stadium I	3	3	1		1	2
Stadium II	2	1	1			
Stadium III	2	1				
Zusammen:	7	5	2		1	2
Proz. Anteil:	41,1%	29,3%	11,7%		5,8%	11,7%

Tabelle 10

Voranstehende Tabellen kombiniert mit 44 Erhebungen der Tübinger Klinik
(= 69 Patienten)

Überlebenszeit	unter 1 J.	1 - 2 Jahre	2 - 3 Jahre	3 - 4 Jahre	4 - 5 Jahre	über 5 J.
Stadium I	5	12	8	4	2	4
Stadium II	9	9	1	1	1	2
Stadium III	8	2	1			
Zusammen:	22	23	10	5	3	6
Proz. Anteil:	32,0%	33 %	14 %	7 %	4,4 %	9 %

Es ist aufgrund des kleinen Beobachtungsgutes nicht möglich, Rückschlüsse auf die Überlebenszeiten im kausalen Zusammenhang mit einer bestimmten Therapieform zu geben. Die starke individuelle Behandlung gerade dieser Geschwulstform läßt auch in großen Kasuistiken in diesem Punkt keine Einheitlichkeit erkennen.

Die beiden Haupttherapieformen, zwischen denen die meisten Autoren in wechselnder prognostischer Beurteilung schwanken, sind das chirurgische Vorgehen und die Röntgenbehandlung. Mittel der Wahl sind Kombinationen dieser beiden Behandlungsformen und zusätzliche Chemotherapie. Die Suche nach anderen wirksamen Behandlungsmöglichkeiten ist leider bisher stets ein Versuch geblieben. Z.B. weist SCHREUS auf seine eigenen Untersuchungen hin, den vermutlich im Blut von Jugendlichen vorhandenen Schutzfaktor gegenüber Melanommetastasen (beim juvenilen Melanom ist dieser umstritten), durch Blutübertragungen auf Melanompatienten auszuwerten. "Das gewisse Sistieren der Melanommetastasen und die Besserung des Allgemeinzustandes" dürfte jedoch heute nicht mehr zu vertreten sein. Nach dem neuesten Wissensstand setzt sich, wie voranstehend von KORTING erwähnt, das chirurgische Vorgehen an die erste Stelle der Therapieform. Es ist die seit Jahren von den Amerikanern vorrangig betriebene Behandlungsart. Vertreter sind: McCUNE, HALL, YEATES, PACK und SCHARNAGEL, BECKER, CATLIN, MAXWELL u.a. Der Erfolg ist in höchstem Ausmaß abhängig von der Früherkennung des malignen Melanoms. So beträgt die Prognose nach SCHIRREN für den Heilerfolg für das Stadium I 50 - 60%, für das Stadium II nur 10% und die Fälle des Stadiums III sind von vornherein als infaust anzusehen.

Daß der Lokalisation des Primärtumors und dem histologischen Erscheinungsbild eine prognostische Bedeutung zukommen, sei hier wiederholenderweise nochmals erwähnt. Ergänzend seien hier einige Vertreter der primär strahlentherapeutisch vorgehenden Autoren aufgeführt: HELLRIEGEL, MIESCHER, EICHHORN u.a. begründen dieses Vorgehen mit der unbedingt zu vermeidenden Irritation, wie sie das chirurgische Eingreifen bedeutet.

Die Kombination beider Behandlungsarten hat sich als die wirksamste erwiesen, wobei die Reihenfolge erst chirurgisch, dann anschließende Tiefenbestrahlung im Vorteil gegenüber der von DELACRETAZ, TAPPEINER, MIESCHER, GERTLER, GOTTRON u.a. vertretenen Methode, erst Nahbestrahlung unter CHAOL-ischen Bedingungen, dann Exstirpation des Primärtumors, zu sein scheint.

Eine äußerst unbefriedigende Einteilung bietet sich bisher für die Überlebensquote, wenn man versucht, die Therapie-Erfolge in Zusammenhang mit der

z.Zt. eingebürgerten "Fünfjahresgrenze für die Beurteilung des Heilerfolges" zu bringen. Die charakteristische Spätmetastasierung (in verstärktem Maße gilt dies für die Melanome des Auges) ist zwar allgemein bekannt (SCHIRREN, HUNTER, McCUNE, VOGLER, WILKINS, CATLIN, ACKERMANN, v.MELA, PACK, HELRIEGEL, RIDELL, TAPPEINER und viele andere berichten mit großem Krankengut ausführlich über Spätmetastasierungen bis zu 36 Jahren), es ist aber äußerst schwierig, eine nur annähernde Übereinstimmung statistisch zu gewinnen. Von "geheilten Melanomen" zu sprechen, ist in letzter Konsequenz niemals möglich, weil wir stets bei dieser Geschwulstform mit den erwähnten Spätmetastasierungen rechnen müssen.

Über die Metastasierungsweise selbst versuchen wir uns durch die vorhandenen Obduktionsprotokolle, im Vergleich zu den bisher bestehenden Erkenntnissen, zu informieren. Neben den Lymphknotenmetastasen, wie sie ja alle Fälle im II. und III. Stadium aufweisen, und die nach RODÉ nicht allein durch ihre Anzahl, sondern auch durch ihre Größe prognostischen Wert besitzen - (beschreibend: Kindskopfgröße von Metastasen, die relativ gutartig gegenüber den haselnußgroßen charakteristischen Lymphknotenmetastasen anzusehen sind) -, sind bei unseren Fällen befallen: 10 mal die Haut, 7 mal die Lunge (z.T. röntgenologisch gesichert) und die 3 durchgeführten Sektionen ergaben daneben die Beteiligung des Herzens, der Leber, Niere, Nebenniere, des Dünndarms und Gehirns in allen 3 Fällen; 2 mal befallen waren Milz, Peritoneum, Mesenterium, je 1 mal die Brustwirbelkörper und das Periorchium. Dabei ist wichtig, daß es sich bei den Organmetastasen bei 2 Obduktionen um amelanotische Bildungen handelte.

Der Befund entspricht den klassischen Erkenntnissen, nach denen unsere Befunde auch in der Reihenfolge gesichert sind. Die häufige Herzbeteiligung ist ein Charakteristikum der malignen Melanome und ist bereits klinisch häufig nachweisbar. Eine ebenso simple wie diagnostisch gute Methode, schon am Krankenbett bestehende Herzmetastasen festzustellen, stammt von KORTING, der aus der Pulsfrequenz seine diesbezügliche Aussage macht. Neben der Art der Fernmetastasierung wollen wir an dieser Stelle auf die Möglichkeit für die lokale Ausbreitung der malignen Melanome hinweisen, wie sie von RODÉ, einem ausgezeichneten Kenner des Melanomproblems, angegeben worden ist. Er führt drei charakteristische Formen für das lokale Wachstum an:

1. In der Nähe der Primärgeschwulst und radiär nach außen, anhand der subcutanen Lymphgefäße, bilden sich Satelliten, die tintenklecksartig ineinander übergehen. Diese Satellitenform tritt am häufigsten am Rumpf und an der unteren Extremität auf.

METASTASIERUNG DES MALIGNEN MELANOMS

Tübingen und Mainz

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Lunge und Pleura																
Haut																
Herz																
Leber																
Gehirn																
Magen und Darm																
Niere																
Nebenniere																
Peritoneum																
Milz																
Mesenterium																
Knochen																
Schilddrüse																
Periorchium																
Pankreas																
Ovar																
Zwerchfell																
Muskulatur																

Als 2. Form lokaler Ausbreitung wird die erysipelatoide Ausbreitung, ähnlich dem Mamma-Carcinom, bezeichnet. Diese, prognostisch als besonders schlecht anzusehende Form bevorzugt als Lokalisation die Schläfen und Fesseln, also Stellen, wo die Haut dem Knochen unmittelbar aufliegt.

Für die dritte Möglichkeit lokaler Ausbreitung gibt RODÉ die maulwurfshügelartigen Knoten, in einigen Zentimetern Entfernung vom Primärtumor, an. Sie finden sich vorzugsweise an der unteren Extremität und geben nicht selten Anlaß zur Verwechslung mit Thrombophlebitis. Daß die Metastasierung der malignen Melanome besonders früh stattfinden kann, daß sie auf haematogenem und lymphogenem Wege vonstatten geht, ist neben der zuvor diskutierten auffälligen Neigung zur Spätmetastasierung besonders charakteristisch für diese Tumorart, wie sie umfassend von COTTINI und DELACRETAZ in den Handbüchern dargestellt worden ist.

Anhangsweise wollen wir im Rahmen des Studiums und der Besprechung der von uns analysierten Fälle der Mainzer Universitätshautklinik kurz 11 ausgewählte Fälle, die in der Zeit von 1953 bis 1960 in der Universitätsaugenklinik^{*)} stationär behandelt wurden, besprechen:

Nach RAVENS, SPENCER und BELISARIO beträgt der Anteil der malignen Melanome, die primär das Auge betreffen, 10%. (Im Vergleich zu 80%, die primäre Hauttumoren sind.)

Wir kennen zwei Lokalisationen:

1. Die Schleimhäute (Fall 7 und 8),
2. intraokulär.

Diese Fälle verteilen sich geschlechtsmäßig auf 5 Frauen und 6 Männer.

5 der Patienten befanden sich zwischen dem 5. und 7. Lebensjahrzehnt. Der älteste dieser Fälle war 70 Jahre alt, die jüngste Patientin war 25 Jahre.

3 Fälle befanden sich zwischen dem 5. und 6. Lebensjahr.

Der Fall 9 der Tabelle hat das Melanom im Gewebe der rechten Augenhöhle. Anamnestisch gab es wiederholte Traumen, die zur Exstirpation des Auges und 3 Jahre später zum Auftreten eines m.M. führten.

Hinsichtlich der Anamnese der ersten Symptome, die uns die Patienten angeben, können wir in subjektive und objektive Angaben unterteilen.

^{*)} Für die Überlassung des Materials danken wir dem Direktor der Augenklinik, Herrn Prof. Dr. HERZAU und Herrn Oberarzt Privatdozent Dr. OPPEL.

Als subjektive Veränderungen geben die Erkrankten u.a. Augenflimmern, Verminderung der Sehfähigkeit, Schmerzen, Fremdkörpergefühl, Photophobie, Pruritus-Symptome an.

Die ersten objektiven Erscheinungen bei der intraokulären Tumor-Gruppe wurden ausschließlich vom Augenarzt festgestellt. Die 2 Tumoren, die primär am Unterlid saßen, entstanden in gegensätzlicher Weise; d.h. im Fall 7 zeigte der 49-jährige Patient seit Kindheit ein Muttermal an der befallenen Stelle. Die 25-jährige Patientin bemerkte nur die Existenz der Geschwulst, die bis zum 24. Lebensjahr keine subjektive Symptomatologie hervorrief.

Wenn wir die nach dem schriftlichen Protokoll aufgenommenen Befunde der augenärztlich behandelten Tumoren parallel zu den in der Hautklinik behandelten Melanomen zu klassifizieren versuchen, können wir zum Zeitpunkt der Aufnahme 5 Fälle im Stadium I angeben. Durch die schon erwähnte spärliche Symptomatologie, die die Patienten angaben, ist es erklärlich, daß sie erst im fortgeschrittenen Stadium einen Arzt aufsuchten. Die Lymphknotenbeteiligung kann auch, wie Fall 7 der Tabelle beweist, das zuerst angegebene Krankheitssymptom sein.

Die Laboratoriumsuntersuchungen ergaben nur ganz wenig von der Norm abweichende Ergebnisse. In diesem Hinblick kann man nicht von typischen biologischen Befunden sprechen.

Die BSG-Bestimmung nach WESTERGREN betrug bei zwei 67-jährigen Patienten nach wiederholten Bestimmungen 30 in der ersten und 50 in der 2. Stunde.

Bei der Bestimmung der Melaninausscheidung im Urin finden wir - abgesehen von der Ausbreitung der Krankheit - sehr unterschiedliche Resultate; z.B. Fall 5 der Tabelle, der sich laut Aufnahmeprotokoll im Stadium I befand, hatte nach häufig wiederholten Untersuchungen konstant eine Melanurie. Dagegen zeigt Fall 1, wie diese Untersuchungen mit Vorsicht zu bewerten sind: Hier konnten bei der Sektion des Patienten zahlreiche Melanometastasen in Leber, Niere, Milz festgestellt werden. Trotzdem ließ sich während des 3-jährigen Verlaufs niemals Melanin im Urin nachweisen.

4 der von uns besprochenen Fälle kamen innerhalb von 3 Jahren ad exitum (nach der ersten Konsultation).

Ein Sektionsprotokoll liegt vor. Der makroskopische Befund entspricht den klassischen Kenntnissen und betrifft bezüglich der Metastasierung die häufig betroffenen Organe.

Bezüglich der Therapie kam es mit Ausnahme der Fälle 7, 8 und 11 zur Enukleation des Auges. Im Fall 7, bei dem regionale LK erfaßbar waren, wurde eine Bestrahlung durchgeführt: 80 kv; 23 cm HFA; 1 mm Al-Filter bis auf eine Gesamtdosis von 23.700 r.

Nachbestrahlung erfolgte nur in einem Fall, dessen Lokalisation das Unterlid war (Fall 8). Hier wurden 8.600 r bei 60 kv unter Nahbestrahlungsbedingungen verabreicht. Bei Fall 11 wurde eine Einlage von Plastokobalt mit der Röntherapie kombiniert. Plastokobalt wurde eingelegt bis zur Erreichung von 3.700 r. Diese therapeutischen Eingriffe, sowie intravenöse Verabreichung von Cytostatica (N,N-Bis - 2-Chloräthyl - N,O-propylen-phosphorsäureester-diamid, im Handel unter dem Namen Endoxan), erfolgten wegen ausgedehnten Rezidiven in situ, die zusätzlich zur chirurgischen Ausräumung der Nebenhöhlen 6 Monate vor dem Tode des Patienten gegeben wurden.

Zur Prognose der Augenmelanome

Die Tatsache, daß die Melanome des Auges quoad vitam eine etwas günstigere Prognose als die Melanome der Haut haben, d.h. daß Metastasen häufig erst 12 bis 15 Jahre nach der Enukleation zu beobachten sind, erklärt RODÉ mit der humoralen und neuralen Beeinflussung des Melaninsystems:

Mit der Enukleation würde - nach seiner Meinung - die Stimulation des Melaninsystems auf den Sehnerv ausgeschaltet.

Eine Bestätigung können wir mit unseren Fällen nicht geben, wenn wir von einem Fall mit einer bisherigen Überlebenszeit von 8 Jahren absehen.

Die Überlebenszeiten gliedern sich stadiengemäß wie folgt auf:

Stadium I	ist bei 11 Fällen 5 mal zu verzeichnen. Davon sterben 2 Patienten nach 3 Jahren und einer nach 18 Monaten. Für die beiden Überlebenden ermitteln wir Überlebenszeiten bis jetzt von 8 Jahren und 18 Monaten.
Im Stadium II	werden 4 Erkrankte bezeichnet. Davon leben 3 mit Überlebenszeiten von 12, 18 und 28 Monaten, ein Patient stirbt nach 12 Monaten.
Im Stadium III	befinden sich 2 Patienten, wovon einer nach 11 Monaten stirbt, der andere ist ebenfalls gestorben, jedoch war hier die Überlebenszeit nicht zu ermitteln.

Die prognostische Aussage erhebt keinen Anspruch auf annähernd durchschnittliche Werte, da die Schwierigkeiten in der Auswertung der Krankenblätter zu große Willkür in der Auswahl der Fälle mit sich gebracht haben. Der Anhang ist demnach nur als überaus vorsichtig zu bewertende Ergänzung zu den Hautmelanomen anzusehen. Aufschlußreich jedenfalls, was die Aussagen über Lokalisation und Klinik betrifft.

ZUSAMMENFASSUNG

Anhand des neueren Schrifttums wird zunächst in allgemeiner Weise über das maligne Melanom berichtet.

Die Ausführungen sind gegliedert nach Ausgangsbasis, Beeinflussung durch Trauma unter Berücksichtigung des innersekretorischen Status, Abgrenzung (klinisch und histologisch) gegenüber Naevuszellnaevus und Melanosis circumscripta praecancerosa DUBREUILH, Klinik und Therapie, um auch dem Nicht-Dermatologen einen Überblick zu sichern.

Im Anschluß daran werden 30 katamnestisch erfaßte Melanomfälle der Mainzer Universitäts-Hautklinik ausgewertet nach Geschlecht, Alter, Vorgeschichte, Bestandsdauer bis zur Diagnose, Lokalisation, Stadium, Begleiterscheinungen, Verlauf und Metastasierung, Histologie, Therapie und Überlebenszeiten.

Die Ergebnisse wurden nach Möglichkeit in Tabellen zusammengestellt und kombiniert mit den Arbeiten von RIESTER und SCHÖFFLER, die auf dem gleichen Gebiet für die Tübinger Universitäts-Hautklinik von 1947 - 1960 tätig waren, in ihrem Aussagewert kommentiert und mit Arbeiten anderer Autoren konfrontiert.

Anhangsweise werden 11 ausgewählte Fälle aus der Universitäts-Augenklinik diskutiert, die hauptsächlich in der klinischen Aussage wertvoll erscheinen.

Anhang:
Melanome des Auges

(11 Fälle aus der Mainzer
Universitäts-Augenklinik)

F a l l	G e s c h l.	A l t e r	Lokalisa- tion	Anamnese	S t a d i u m	Therapie	Metastasie- rung	Labor	Überlebenszeit
1	♀	67	Corpus ciliare re	Subj.Veränd. seit 6 Monat. (Nachlassen d. Sehkr., Flimmern Schmerzen)	I	Enucleation	Metastasen: Lunge, Leber, Niere, Milz, Dünndarm	BSG 37/60 Melanin Ø	⚡ 3 Jahre
2	♀	35	Iris re	seit 8 Jahren subj.Beschwer- den (Pruritus, Flimmern)	III	Enucleation		Melanin ⊕ BSG 5/13	
3	♂	70	Iris li	Beschwerden seit 1 Jahr	II	Enucleation	Metastasen in Conjunctiva	Melanin Ø BSG 10/27	Überlebt bis- her 1 Jahr
4	♀	60	Ciliarkör- per li.	seit 8 Jahren Beschwerden (Sehkraft, Juckreiz)	II	Enucleation		Melanin ⊕ BSG 9/19	Überlebt bis- her 4 Jahre
5	♂	67	intrabul- bär	seit 9 Jahren subj.Beschwerd (Sehkr.nach- lassend, Fremd- körper)	I	Enucleation		Melanin ⊕ BSG 5/13	überlebt seit- her 1 1/2 Jahre
6	♂	66	Auge re	Beschwerden seit 3 Mona- ten	I	Enucleation		Melanin Ø	⚡ nach 18 Monaten

Anhang:

Melanome des Auges

(11 Fälle aus der Mainzer
Universitäts-Augenklinik)

F A L L	G E S C H L.	A L T E R	LOKALISATION	ANAMNESE	S T A D I U M	THERAPIE	METASTASIERUNG	LABOR	ÜBERLEBENSZEIT
7	♂	49	Unterlid re.	Naevus seit Geburt, subj.Beschw. seit 7 Monaten	II	Enucleation, LK-Nahbestrahlg. 23700 r. 80 kv 23 cm HFA 1 AI	LK-Metastasen. Histologisch: "proliferierender Pigmentnaevus".	Melanin ø BSG 25/52	lebt (bisher 28 Monate)
8	♀	25	Unterlid	seit 1 Jahr tiefschwarzer Fleck 3x2 mm	III	chirurg.Excision und Nachbestrahlg. 8600 r. 60 kv		Melanin ø	nach 11 Monaten ⚡
9	♂	52	Orbita re.	Trauma auf re. Unterlid. Extirpation des Auges nach Trauma	II	Extirpation nach Trauma, Exentera- tio orbitae	Lungen- und Lebermetastasen	Melanin ø BSG 17/20	nach 12 Monaten ⚡
10	♀	59	intrabulbär li.	subj. u. obj. Beschwerden seit 7 Monaten	I	Enucleation		Melanin ø BSG 13/30	lebt (bisher 8 Jahre)
11	♂	32	Conjunctiva li.	seit 9 Monaten amelanotisch	I	Exenteratio orbitae, Plastokobalt 7100 r Endoxan		Melanin ø BSG 10/25	nach 3 Jahren ⚡

F A L L	G E S C H L.	A L T E R	N A E V U S	M C Pr.	T R A U M A	ohne vorhandene Veränderung SPONTAN	BE-STANDS DAUER S E I T	LOKALISATION	BEGLEIT - ERSCHENUNG	S T A D I U M	
1	♀	40	seit Kindheit					Stamm, Lumbalregion	Blutung	III	Me in Ha
2	♀	45				Ja		Stamm Thorax	dunkelbraune Verhärtung, Schuppen, Kruste.	I	Me He Ne Dü wi
3	♂	21	zahlreiche Pigmentnaevi am Stamm, Naevus seit Kindheit.					Stamm li. Glutaeus	schwarz-blau, roter Saum, knotig, rasch wachsend	I	
4	♂	29	seit ? Zahlreiche Naevi.					untere Extremitäten (Innenseite des re. Oberschenkels)	polychrom, blutend, roter Saum	I	el Ex Re i Ve Ch
5	♂	50	keine Angaben					Stamm re. Brustseite	braunblau	I	
6	♀	76	Mcpr. seit 6 Jahren	seit 6 J.				Kopf re. Wange	braun bis schwarz, blutend	I	

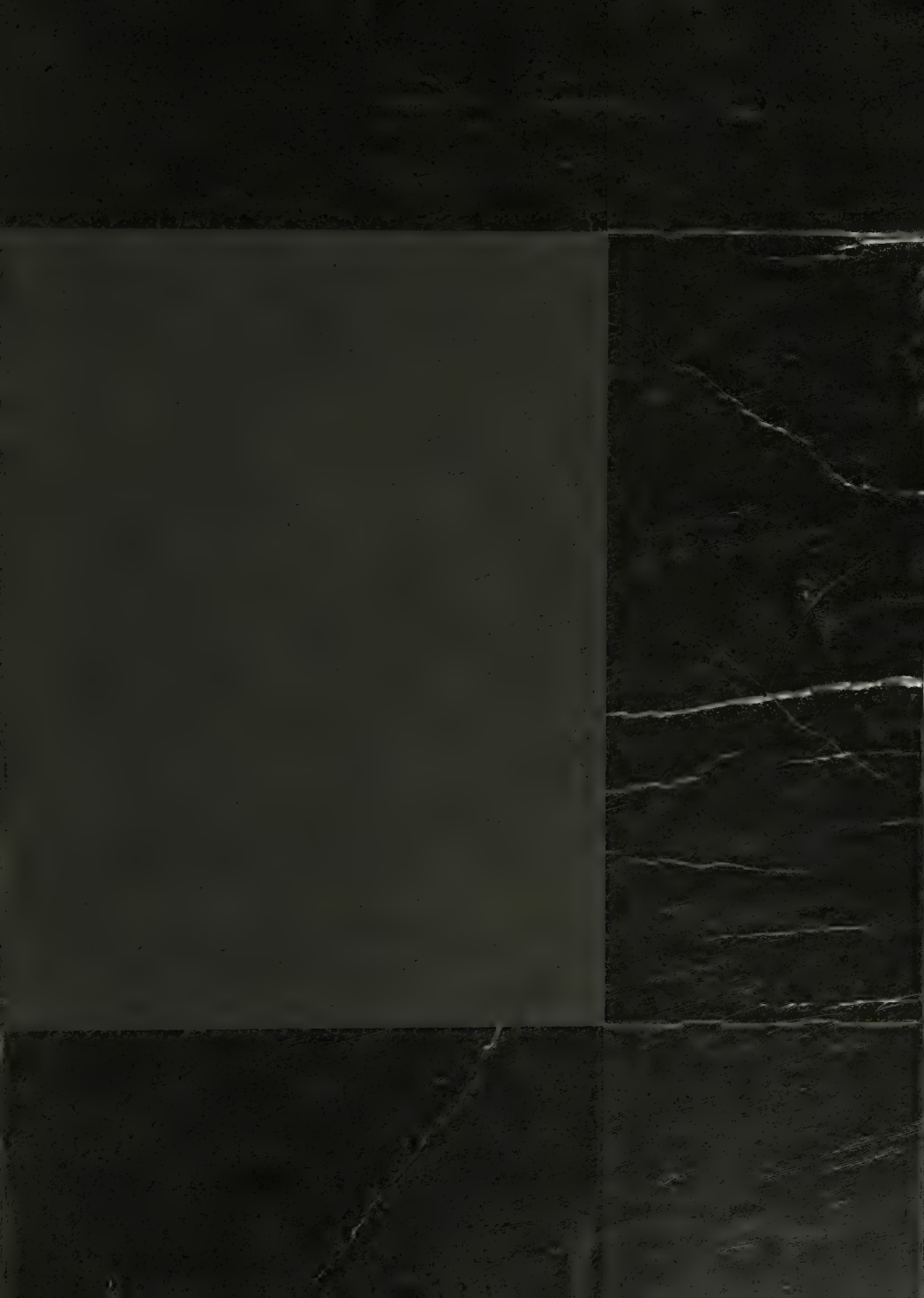
METASTASEN VERLAUF (Sektionen)	MELANIN im Urin	ALLGEM. ZUSTAND	HISTOLOGIE	THERAPIE	ÜBERLEBENSZEIT / PROGNOSE
Metastasierung 5 Monaten, t, Lunge	negativ	mässig	alveolarer Typ II	Exzision in toto und Cytostatika	5 Monate ✚
Metastasierung: z, Lunge, Niere, Nenniere, Leber, Darm, Brust- belkörper.		gleich- bleibend gut	alveolarer Typ II	Probe-Exzision Rö 7500 r	32 Monate ✚
	negativ	guter AZ		Extirpation in toto	lebt (bisher 23 Monate)
Metastatische Exzision in toto. ion. LK nach onat. legt in Chirurgie	negativ	guter AZ	faszikulär. Typ I	1) El. Exzision in toto 2) Exz. und Rö-Bestrahlung d. reg. LK.	lebt (bisher 30 Monate)
	negativ	guter AZ	faszikulär. Typ I	prim. Rö-Therapie. Tiefenbestrahlung	lebt (bisher 6 Jahre)
	negativ	etwas reduziert		Rö-Therapie und Reducdyn	lebt (bisher 14 Monate)

FALL	GESCHL.	ALTER	NAEVUS	MC Pr.	TRAUMA	SPONTAN	SEIT	LOKALISATION	BEGLEIT - ERSCHEINUNG	STADIUM	METAST.
7	♂	64				seit 1 J.	1 J.	unt. Extrem. (li. Ferse)	braun	I	
8	♀	64	seit Kindh.		vor 12 Monaten Verletzg.			Stamm (li. Achselhöhle)	Exzisions- narbe leicht verfärbt	I (?)	rasch region Lunge
9	♀	44				Schmerz seit 1 J.		unt. Extrem. (li. Untersch.)	braun-schwarz	III	rasch Haut, keine
10	♀	49	seit 20 J.		Reiben des Schuhes			unt. Extrem. (Zeh)	entzündet, polychrom, (braun-blau- schwarz) juckend	II	
11	♂	37	seit erinner- lich				1 J.	unt. Extrem. (li. Untersch.)	im Spätstad. Ikterus	I	Sektion amelan Herz, M Niere, Mesent orchium Hochus
12	♀	72	seit Kindh.		Insekten- stich		8 Mon	Kopf (re. Augenlid)	blau-schwarz, juckend, blutend, schmerzend	III	innerh multip röntgen metast

TASEN	MELANIN	ALLGEMEIN ZUSTAND	HISTOLOGIE	THERAPIE	ÜBERLEBENSZEIT / PROGNOSE
	negativ	guter AZ		Rö-Bestrahlung	lebt (bisher 18 Monate)
metast. r, Haut,	negativ	mässiger AZ		Rö-Bestrahlung	nach 3 Monaten ‡
metast. reg. LK. Obduktion	negativ	mässiger AZ		Exzision d. Primär nach 14 Monaten Tumors , Rö-Bestr.d.Metas. Amputation Rö-Kastration	‡
	negativ	guter AZ		Rö-Bestrahlung aufgrund der Lokalisation ver- worfen.Verlegung in Chirurgie.	lebt (bisher 16 Monate)
i: Haut, t.M.i.Lunge, lz, Leber, N, Periton., rium, Peri- duct.chole- -Gehirn		guter AZ später Kachexie	alveolarer Typ II	Entfernung des Primärtumors. Rö. auf LK. Cytostatika	nach 29 Monaten ‡
1 Jahres e Hautmetast. ol.Lungen- nachweisbar	negativ	guter AZ	alveolärer Typ II	Tu.-exzision Rö-Bestrahlung a-Methyl-DOPA	Bei Bearbeitung in stat.Behandlung

FALL	GESCHL.	ALTER	NAEVUS	MC Pr.	TRAUMA	SPONTAN	SEIT	LOKALISATION	BEGLEIT - ERSCHEINUNG	STADIUM	MR
13	♀	76	nicht be - merkt		Verletzt, durch Schuh - löffel	Ja ?	1 J.	unt. Extrem. (Innenseite) (re. Calcaneus)	ulceriert, fleischfarb. bis dunkelbl. leicht blut. Konglomerat von 3 Tumoren	III	HAUT Ingu Meta
14	♂	68			operative Traumen	Ja ?	3 J.	unt. Extrem. (li. Ferse)		II	Ingu
15	♀	38	seit Geburt					Stamm (Schulter)	braun-blau- schwarz, De- pigmentierg. stark blutend.	II	Axi
16	♂	52	seit 1 J.					Stamm (Schulter)	braun-schwarz nässend	II	Axi
17	♀	38	seit Geburt		scheuern		1 J.	Stamm (Schulter)	schmerzend	I	
18	♂	55	Ja				9 Monate	untere Extrem. (re. Fußknöchel)	braun-blau- schwarz, verrukos, Konglomerat	III	Ingu Sekt ame Met all

Metastasen	Melanin	Allgem. Zustand	Histologie	Therapie	Überlebenszeit / Prognose
Metastasen axillär-LK-Metastasen	negativ	guter AZ		Lokalisation verbietet Röntgenbestr. Patient lehnt vorgeschlagene Amputation ab. Therapie: a-Methyl-DOPA	Bei Bearbeitung in stationärer Behandlung
axilläre LK	negativ nach Röntgen	guter AZ		Exzision d. Tumors 7500 r Nachbestrahlung. LK-Exzision	2 Jahre ⊕
axillär-LK	negativ	mässig. AZ		Exzision d. Tumors, Nachbestrahlung, Exz. d. Axillär-LK, Röntgen-Kastration mit 500 r / ovar	lebt (bisher 5 Monate)
axillär-LK	negativ	guter AZ		Exzision, Kreuz - feuerbestrahlung Axillär-LK (8102 r)	lebt (bisher 4 Monate)
	negativ	guter AZ		Exzision	entzieht sich unserer weiteren Beobachtung
axillär-LK, Metastasen in anderen Organen	negativ		alveolär - faszikulär Typ II	Röntgenbestrahlung, Endoxan	32 Monate ⊕



STA

net
ar,

net
reg
bd

er:
ot.
lz
N,
ri
,D
G

l
e
ol
na

FALL	GESCHL.	ALTER	NAEVUS	MC Pr.	TRAUMA	SPONTAN	SEIT	LOKALISATION	BEGLEIT - ERSCHEINUNG	STADIUM	METAST.
19	♀	69	(?)				2 Monaten	unt. Extrem. (li. Fußsohle)		III	
20	♂	22	(?)				1 1/2 J. bemerkt	Stamm (Schulter- blatt)	Zustand nach Rö-Behandlg. Rö-Ulcus. Atem - beschwerden	II	in la Thorax
1	♀	56		brauner Fleck				Stamm (Rücken)	Herpes Zoster, Hämorrhag.	I	keine
2	♀	39	(?)					ob. Extrem. (Unterarm)	ulceriert, polychrom, juckend	I	
3	♀	43	seit erinner- lich				6 Monaten	unt. Extrem. (Unter- schenkel)	blutend, schwärzlich, polychrom	I	
4	♂	34	seit Geburt					Stamm (unt. Mamille)		I	n. 3 Mon Hautmet LK im A Inguina

FAZIS	MELANIN	ALLGEMEIN ZUSTAND	HISTOLOGIE	THERAPIE	ÜBERLEBENSZEIT / PROGNOSE
	negativ	guter AZ	alveolär Typ II	Colchizin	nach 4 Monaten II
and	negativ	reduz. AZ	alveolär Typ II	in auswärtiger Klinik ohne Exzision Röntgen- Behandlg. (Ulcus)	lebt (bisher 13 Monate)
K	negativ	guter AZ	alveolär- faszikulär Typ III	Exzision (Probe) Röntgen 12000 r 55 kv, el. Exzision	Schicksal unbekannt
	negativ	guter AZ	alveolär- faszikulär Typ III	Exzision	Bei Bearbeitung in stat. Behandlg.
	negativ	guter AZ	alveolär Typ II	Exzision	noch stationär
stas. u. illar-u. bereich	negativ	guter AZ		*) <u>Poliklinik</u> Exzision, Röntgen-Bestrahlung	lebt (bisher 5 Jahre)

*) Die spärlichen Angaben erklären sich aus der poliklinischen Behandlung. Stationäre Behandlung erfolgte noch nicht oder in anderen Kliniken.

F A L L	G E S C H L.	A L T E R	N A E V U S	M C Pr.	T R A U M A	S P O N T A N	S E I T	LOKALISATION	BEGLEIT - ERSCHEINUNG	S T A D I U M	ME
25	♀	36	seit Geburt					Stamm (Schulter)		II	ax Ly
26	♀	58	Ja		Ver - letzung		1 1/2 J.	ob,Extrem. (Daumen - (ballen)		I	
27	♀	54						Kopf (Wange)		II	Met 3 Reg Hau
28	♀	70		seit 7 J.				Kopf (Wange)		I	stä Wac
29	♀	34	seit Geburt				2-3 J.	Stamm (Rücken)		I	
30	♀	29	früher nicht bemerkt				1 1/2 J.	Kopf (Wange)		I	

STASEN	MELANIN	ALLGEMEIN ZUSTAND HISTOLOGIE	THERAPIE	ÜBERLEBENSZEIT PROGNOSE
läre chknoten	negativ	guter AZ	*) <u>Poliklinik</u> Exzidiert in anderem Krankenhaus	lebt (bisher 2 Jahre)
	negativ	guter AZ	*) <u>Poliklinik</u> Rö-Therapie 10000 KV	Schicksal trotz Anschreibens unbekannt
tasen nach hren. n. LK. und	negativ	guter AZ	*) <u>Poliklinik</u> Exzision und Nachbestrahlung	Schicksal unbekannt
iges en	negativ	guter AZ	*) <u>Poliklinik</u> Vereisung und Schälbehandlung	gestorben aus anderen Ursachen †
	negativ	guter AZ	*) <u>Poliklinik</u> Therapie in auswärtigem Krankenhaus	bisher 3 Monate
	negativ		*) <u>Poliklinik</u> Exzision, Rö-Bestrahlung, Tonsillektomie, (Metastasen ?)	lebt (bisher 10 Jahre) Schwangerschaft vor 7 Jahren ohne Rezidiv.

*) Die spärlichen Angaben erklären sich aus der poliklinischen Behandlung.
Stationäre Aufnahme erfolgte noch nicht oder in anderen Kliniken.

LITERATUR

- ALLEN, A.C. u. SPITZ, S.: Malignes Melanom. Cancer 6 (1953). Ref. Zbl. f. Haut- u. Geschl.krh. 87, 145 (1954)
- Histogenese u. klin.-path.Beziehungen zw. Naevi u. malignem Melanom. Bronx Derm.Soc. 1952. Arch.of Derm. 69, 150-171 (1954)
- ALLEN, E.P.: Spontane Rückbildung v. malign.Melanomen nach Schwangerschaft. Brit.Med.J. Nr.4947, S.1067 (1955)
- BECKER, S.W.: Pitfalls in the diagnosis and treatment of melanoma. 37th Ann.Meet.of Amer.Derm.Assoc., Lake Placid, N.Y. (1953). Arch.of Derm. 69, 11-30 (1954)
- Historical Background of Research and Pigmentary Diseases of the Skin. J.of Investigative Derm. Vol.32, 185-194 (1959)
- BODE, H.G.: Behandlung d.Melanoms. Dermatologentagung Tübingen 1960. Derm.Wschr. 144, 1064-72 (1961)
- BOHNSTEDT, R.M.: Diagnose u.Differentialdiagnose d.malign.Melanoms. Strahlentherapie, Heft 3, 354 (1958)
- COUPERUS, M. u. RUCKER, R.C.: Histopathological Diagnosis of Malignant Melanoma. Arch.of Derm. and Syph. Vol.70, 199 (1954)
- Early Diagnoses of Malignant Melanoma. Calif.Medicine Vol.78 (1953)
- COTTINI, G.B.: aus Handbuch f. Haut- u. Geschl.krh. Jadassohn Erg.-Werk III/1, 568, Springer-Verlag 1963
- DEGOS, M.R.: Bull.Soc.franç.Derm. 824 (1961)
- DELAURETAS, J. u. JAEGER, H.: aus Gottron-Schönfeld: Dermat. u. Venerologie IV, 501, Thieme-Verlag 1960
- DOBSON, L. u. WALSH, R.A.: Das maligne Melanom. Kritische Übers. über chirurg.Probleme. West.Surg. 61, 518-523 (1953). Ref.Zbl.f. Haut- u. Geschl.krh. 88 (1954)
- DUPERRAT, B.: La Melanose circonscrite précancéreuse de DUBREUILH. Ann.Derm.Syph. (Paris) 89, 319-331 (1962)
- Das juvenile Melanom. Bull.Soc.franç.Derm. 62, 500-504 (1955) Ref.Zbl.f.Haut- u.Geschl.krh. 96, 222 (1956)
- FISCHER, H.: Zur Verlaufsweise des Melanoms. Die med.Welt, Heft 43, 2259 (1962)
- FITZPATRICK, T.B.: Ref. Arch.Derm.Syph.(Chicago) 88, 110 (1963)
- FITZPATRICK, T.B. u. ZELLER, T., KUKITA, A., KITAMURA, H.: Ocular and Dermal Melanosis. Arch.ofDermat. Vol. 56, 830 (1956)
- FRIEDRICH, H.C. u. LIMBERGER, S., MIKOLOWSKI, W.: Beitrag zur Klinik, Diagnose und Therapie der Melanosis circumscripta praeblastomatosa. Strahlentherapie Bd.108, h.3, 361 (1959)

- GARTMANN, H.: Zur Klinik und Therapie der Melanome. Die Med. Welt 574 (1962)
- Das sogenannte juvenile Melanom. Münch. med. Wschr. 104, H. 13/14, 587 u. 633 (1962)
 - Blauer Naevus. Derm. Wschr. 143, 297 (1961)
 - Hautarzt 12, 419-424 (1961)
 - Problastomat. Stadium. Aesth. Med. (Berlin) 11, 201-206 (1962)
 - Probleme des sog. juvenilen Melanoms. Med. Kosmetik, Heft 10 (1959)
- GERTLER, W.: Zur Frage der Entartung von Pigmentzellgeschwülsten der Haut infolge Einwirkung mechanischer Traumen. Das Dtsch. Gesundheitswesen 14, Heft 48, 2181 (1959)
- Naevuszellnaevus und Trauma. Med. Kosmetik, Heft 10 (1959)
- GOTTRON, H. A. u. GERTLER, W.: Zur Frage des Melanogenübertritts von der Mutter auf das Kind. Arch. f. Dermat. Syph. 181 (1940)
- GOTTRON, H. A. u. NIKOLOWSKI, W.: Melanosarkom der Haut. Arch. f. Dermat. Syph. 194 (1952)
- GOTTRON-SCHÖNFELD: Dermatologie und Venerologie IV. Die Melanome v. J. DELACRETAZ u. J. JAEGER. 593-596, 599-604, 612 (1960)
- GOTTRON, H. A.: Deutsche Med. Wschr. (1954) 1250 u. 1331
- GREIFELT, A.: Malignes Melanom, Beziehungen zu Schwangerschaft, Pubertät und Kindheit. Ärztl. Wschr. (1952) 676-679
- GRIMMER, H.: Histologischer Bildbericht. Zschr. f. Haut- u. Geschl. krh. Nr. 113 (1963)
- GRINSPAN, D. u. ABULAFIA, J. u. VILLA, M.: Melanosis circumscripta DUBREUILH. Archivos Argentinos Dermatologica Bd. 5, 267
- HALTER, K.: Pro Medico 22, 477 (1953)
- HELLRIEGEL, W.: Klinisches Bild und Heilungsaussichten des malignen Melanoms. Strahlentherapie Bd. 111, H. 4, 510-523 (1960)
- Strahlentherapeutische Ergebnisse. Strahlentherapie Bd. 118, H. 2, 213 (1962)
- HERZBERG, J. J.: Neuere morphologische Aspekte. Arch. f. klin. z. exper. Dermatologie (1962), 215 u. 287
- Naevus und Melanom. Hautarzt 14, 111 (1963)
 - Diagnostik u. Therapie. Arch. klin. exp. Dermat. 203, 142 (1956)
- JAMES, A. G.: Malignes Melanom. Jonson, Amer. Med. Ass. 176, 5 (1961). Ref. Zbl. f. Haut- u. Geschl. -krh. 111 (1961)
- JÄGER, H. u. DELACRETAZ, J.: Bösartiges Melanom. Dermatologica Basel 110, 50-52 (1955)

- KÄRCHER, K.H.: Moderne Strahlenbehandlung. Die Med.Welt 11 (1962)
- Münch.Med.Wschr. (1963) 1432
- System.Depigmentierung. Dermatologica Basel 120, 255-263 (1960)
- KALKHOFF, K.W.: Das Melanom in Bez. zum Naevuszellnaevus. Dtsch. Med.Journal H.12, 415 (1961)
- KIMMIG, J. u. ROHDE, B.: Der.Wschr. 148, 327 (1963)
- KLOSTERMANN, G.F.: Zur Frage der multizentrischen Entstehung beim malignen Melanom. Arch.f.klin.u.exper.Dermatologie 215, 379 (1962)
- KORTING, G.W.: Arch.f.klin.exper.Dermatologie 206, 387 (1957)
- Arch.f.klin.u.exper.Derm. 214, 504 (1962)
- Derm.Wschr. 104, 1068 (1961)
- LEVISON, V.B.: Spontane Rückbildung eines Melanoms. Brit.Med.J. Nr.4911, 458 (1955). Ref. Zbl.f.Haut- u.Geschl.krh. 92 (1955)
- LUBINUS, H.H.: Das Melanomproblem. Langenbecks Arch.u.Dtsch.Zbl.d. Chir. 285, 646 (1957)
- MCCUNE, W.S.: Malignes Melanom. Ann.Surg. 130 (1949)
- MCCUNE, W.S. u. LETTERMANN: Ann.Surg.Med. 141, 901-909 (1955)
- MELA, M.V.: Ergebnisse der Melanombehandlung. Duodezim Helsinki 68, 1080-1088 (1952) und engl.Zusammenfassung. Red.Zbl.f.Haut- u. Geschl.krh. 86 (1954)
- MELCZER, N. u. KISS, J.: Frühzeitige Erkennung. Dermatologica Basel (1958), 117
- MIESCHER, G.: Klinik und Therapie. Arch.f.Dermat. 200, 215-251 (1955)
- Strahlentherapie 102 (1957)
- in: Jadassohn, Handbuch f.Haut- u. Geschl.krh., Melanom, 1005-1135 (1933), Springer-Verlag
- Auf 77.Tag.Dtsch.Ges.f.Chirurgie (1960). Langenb.Arch.klin.Chir. 295, 118 (1960)
- Klinik und Therapie. Dtsch.Dermat.Gesellsch. 1953. Ref.Zbl.Haut- u. Geschl.krh. Bd.88, 10 (1954)
- Diagnose u. Therapie. Ducologia (Basel) 13, 164 (1960)
- MIESCHER, G. u. STORCK, H.: Demonstrationen erfolgreicher Melanombehandlungen. Dermatologica (Basel) 102, 375 (1951). Ref. Zbl. f. Haut- u. Geschl.krh.
- NIKOLOWSKI, W.: Diskussionsbemer. auf Süddeutscher Dermat.Ges. vom 15.10.1960
- NOSKO, L. u. TAPPEINER, S.: Therapie und Verlauf. Strahlentherapie 95, 389-398 (1954)

- PACK, G.T. u. SCHARNAGEL, I.M., GERBER, D.M.: Surg.Clin.Amer. 517-522 (1953). Ref. Zbl.f.Haut- u. Geschl.krh. 87 (1954)
- REITMANN, G.: Therapie. Amer.Journ.Röntg. 67 (1957). Ref. Zbl.f.Haut- u. Geschl.krh. 92 (1955)
- RIESTER, G.: Dissertation, Tübingen 1960
- RIDDEL, D.H. u. B. McSWAIN: Amer.Surg. 20, 827-833 (1954). Ref. Zbl. f.Haut- u. Geschl.krh. 92 (1955)
- RODE, I.: Melanome der Haut (klinische und strahlenbiologische Eigenschaften). Melanoblastom 1962, Ung.Akademie der Wissenschaft, Budapest
- SCHÖFFLER, H.H.: Dissertation, Univ.Hautklinik Tübingen (1953)
- SCHREUS, H.Th.: Gedanken z. Einteilung u. Pathologie. Dermat.Wschr. Bd.146, H.42, 401 (1962)
- Aesthetische Medizin, H.3 (1963)
- SCHREUS, H.Th. u. NEMETSCHKE, Th.: Elektronenmikroskopische Befunde. Dermat.Wschr. Bd.143, H.1 (1961)
- SHAFFER, B.: Pigmented nevi. Arch.of Dermat. H.72, 120 (1955)
- SINNER, W.: Klinik und Therapie. Strahlentherapie Bd.117, H.1 (1961)
- SODER, E.: Therapie. 77.Tag.Dtsch.Ges.f.Chirurgie, München (1960).
Langenb.Arch.f.klin.Chir. 295, 948 (1960)
- SPIER, H.W.: in: Fortschr.prakt.Dermat.u.Venerol. IV, 203 (1962), Springer-Verlag
- STEIGLEDER, G.K. u. WELLMER, K.: Zur Abtrennung es sog. juvenilen Melanoms. Arch.f.klin.u.exper.Dermat. Bd.202, 556 (1955)
- STEGMEIER, O.C. u. MONTGOMERY, H.: Histopathologie, Pigmentnaevi. Journ.Invest.Derm. H.20, 51 (1953)
- STROBEL, E. u. OBERLÄNDER, H.: Klinik und Therapie. Strahlentherapie Bd.113, 506, H.4 (1960)
- SZODORAY, L.: Über einzelne Probleme. Hautarzt, H.10, 437 (1962)
- Lehren aus Melanom-Krankengut. Dermat.Wschr. 142, H.36, 984 (1960)
- TAPPEINER, J.: Therapie und Verlauf. Dtsch.Dermat.Gesellsch. Sept. 1953. Ref. Zbl.f.Haut- u. Geschl.krh. 88, 10 (1954)
- Arch.Dermat.Syph. 200, 251 (1955)
- TAPPEINER, J. u. NOSKO, L.: Melanomproblem. Krebsarzt, H.15, 185 (1960)
- TRAUB, E.F. u. KEIL, H.: Arch.of Derm.Syph. (Chicago) H.41 (1940)
- VOGLER, PERDUE, WILKINS jr.: Klinische Auswertung. Ref. Zbl.f.Haut- u. Geschl.krh. 101 (1958)
- WERNSDÖRFER, R.: Gegenwärtiger Stand des Melanomproblems und Strahlenbehandlung. Zschr.f.Haut- u. Geschl.krh. 23, H.6, 174 (1957)

- WILKINS jr., S.A.: Melanombehandlung. Amer.Surg. 24, 148-156 (1958)
Ref. Zbl.f.Haut- u.Geschl.krh. 101 (1958)
- WORINGER, Fr.: Histologie. Ann.de Derm. et de Syph. 86, 361 (Paris 1959)
- YOSHIDA, Y.: Melanom in Japan. Journ.Dermat. 21 (1955). Ref. Zbl.f.
Haut- u.Geschl.krh. 79 (1952)
- ZELICKSON, A.S.: Histologie. Journ. of Invest.Dermat. Vol.39, 605, Nr.6
(1962)
- ZURKIRCHEN, A.: Untersuchungen über d.maligne Melanom. Dermatologica
Basel 125, 393, Nr.6 (1962)

Herrn Professor Dr. K o r t i n g danke ich für die Überlassung des
Themas und die Hinweise für die Durchführung der Arbeit.

Herzlicher Dank gilt Herrn Dr. C a b r é für die erhaltenen Anregungen
und die Unterstützung während der Abfassung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Geboren wurde ich, Frida, Jutta, Bärbel Pfannenschmidt-Cugier, geborene Cugier, am 27.12.1936 in Cottbus als Tochter des Hoteliers Paul Cugier und dessen Ehefrau Frida, geb. Kretschmer.

Die Volksschule besuchte ich in Falkenhain/Erzgebirge und in Dresden in den Jahren von 1943 bis 1951.

Anschließend ging ich in Altenberg/Erzgebirge zur Oberschule und schloß dort 1956 mit dem Abitur ab.

Die Anerkennungsprüfung des Reifezeugnisses für die Bundesrepublik bestand ich 1957 in Berlin-Reinickendorf.

1957 begann ich das Medizinstudium an der Freien Universität in Berlin. Nach einer einjährigen Unterbrechung setzte ich 1959 das Studium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz fort und legte dort 1962 das Physikum ab.

Die ersten beiden klinischen Semester studierte ich ebenfalls in Mainz, die folgenden 4 Semester an der Medizinischen Akademie in Düsseldorf.

In Düsseldorf beendete ich am 7. Oktober 1965 das Staatsexamen mit der Note "Gut".

Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistentin in der III. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses St. Georg in Hamburg.

Seit 1964 bin ich mit dem Hamburger Kaufmann Kurt-Werner Pfannenschmidt verheiratet.



